



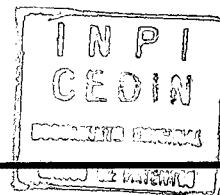
República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0401797-8 A**

(22) Data de Depósito: 20/05/2004
(43) Data de Publicação: 18/01/2005
(RPI 1776)



(51) Int. Cl⁷.:
A61K 31/496
C07D 295/04
C07D 405/10



(54) Título: **USO DE ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS N-FENILPIPERAZÍNICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2003 BR PI03051072

(71) Depositante(s): Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (BR/RJ), Universidade Católica de Brasília - UCB (BR/DF), Fundação Oswaldo Cruz (BR/RJ)

(72) Inventor(es): Eliezer de Jesus de Lacerda Barreiro, Luiz Antonio Soares Romero, Helena Carla Castro Cardoso de Almeida, Carlos Alberto Manssour Fraga, Cláudia Lúcia Martins da Silva, François Germain Noel, Ana Luisa Palhares Miranda, Fernanda Carla Ferreira de Brito, Eduardo Vera Tibiricá

(74) Procurador: Alves, Vieira, Lopes & Atem Advogados

(57) Resumo: "USO DE ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS N-FENILPIPERAZÍNICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO". São descritos antagonistas α -adrenérgicos fenilpiperazínicos correspondentes a fórmula (I), que atuam seletivamente para os subtipos α_{1A}/α_{1D} , onde seu índice de seletividade frente ao subtipo α_{1B} é de, no mínimo, 1700 para o subtipo α_{1A} e 10000 para o subtipo α_{1D} , sendo portanto úteis para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior, incluindo o tratamento de hiperplasia benigna da próstata em mamíferos, preferencialmente humanos; são também descritas composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e processos para sua preparação.

Relatório Descritivo

USO DE ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS N-FENILPIPERAZÍNICOS,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E
PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO.

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados N-fenilpiperazínicos. Ainda mais particularmente, a presente invenção relaciona-se com derivados (3,4-metilenodioxifenil) alquil-N-fenilpiperazínicos e fenilaquil-N-fenilpiperazínicos, substituídos ou não, e seus isómeros, a um processo para sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu uso como agentes terapêuticos antagonistas do adrenoceptor α_1 , particularmente no tratamento de hiperplasia prostática benigna.

Antecedentes da Invenção

Os receptores adrenérgicos humanos são membros da superfamília de receptores transmembrânicos acoplados à proteína G e foram classificados em dois grupos: os adrenoceptores α (α -AR) e β (β -AR). Ambos os tipos de receptores têm como agonistas endógenos as aminas biogênicas norepinefrina e epinefrina, e modulam as ações destas catecolaminas sobre o sistema nervoso simpático periférico.

Norepinefrina é produzida pelas terminações nervosas adrenérgicas, enquanto que epinefrina é produzida pela medula adrenal. A afinidade dos receptores adrenérgicos por estes compostos forma a base de suas classificações: os receptores α têm alta afinidade por norepinefrina em relação a epinefrina, e afinidade consideravelmente maior se comparada ao composto sintético isoproterenol.

Subseqüentemente, a distinção funcional entre os adrenoceptores α e β foi elucidada e refinada, a partir da caracterização destes receptores em vários animais e fontes tissulares. Como resultado destas investigações, os

adrenoceptores α e β foram posteriormente subdivididos em α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . As diferenças funcionais entre os subtipos α_1 e α_2 têm sido evidenciadas a partir do desenvolvimento de ligantes seletivos para estes receptores.

Uma abordagem mais aprofundada sobre os receptores α_1 -adrenérgicos (α_1 -AR), pode ser encontrada em Robert R. Ruffolo: *α -Adrenoceptor: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology* (Progress in Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991), no qual são explorados tópicos relativos aos fundamentos da subclassificação α_1/α_2 , à biologia molecular, à transdução de sinais, às relações entre a estrutura química e a atividade biológica para agonistas, à função dos receptores, e às aplicações terapêuticas para compostos que apresentam afinidade para os receptores adrenérgicos.

A clonagem, seqüenciamento e expressão dos subtipos de α_1 -AR, a partir de tecidos animais (Bruno et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179:1485-1490, 1991; Forray et al., *Mol. Pharmacol.* 45: 703-708, 1994; Hirasawa et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195: 902-909, 1993; Ramarao et al., *J. Biol. Chem.* 267: 21936-21945, 1992; Schwinn et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 134-142, 1995; Weinberg et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 201: 1296-1304, 1994), resultou na subclassificação desta família de receptores em α_{1d} (antigamente denominado α_{1a} ou $\alpha_{1a/1c}$), α_{1b} e α_{1a} (antigamente denominado α_{1c}). Recentemente, um quarto subtipo desta família de receptores, denominado α_{1L} (devido sua afinidade comparativamente baixa frente ao antagonista prazosina, seletivo para a subfamília de adrenoceptores α_1 foi descrito por Muramatsu (Muramatsu et al., *Br. J. Urol.* 74: 572-578, 1994). Entretanto, este novo subtipo, o qual estaria envolvido na contração do músculo liso prostático em humanos, ainda não foi clonado, pela ausência de RNAm que o codifique, sugerindo evidências de que este representa um estado de baixa afinidade do próprio adrenoceptor α_{1a} , e não um receptor distinto (Ford et al., *Mol. Pharmacol.* 49: 209-215, 1997). Cada um dos subtipos de receptores da subfamília α_1 apresenta especificidade quanto à farmacologia

e expressão tissular. A denominação α_{1a} é uma recomendação recentemente aprovada pelo IUPHAR nomenclature Committee para o subtipo clonado previamente designado α_{1c} publicado no Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement (Watson & Girdlestone, 1995). A denominação α_{1a} ,
5 doravante utilizada nesta invenção, refere-se a este subtipo de adrenoceptor. Ao mesmo tempo, a nomenclatura anteriormente referida ao subtipo α_{1a} foi renomeada para α_{1d} e doravante será utilizada nesta invenção. Uma linhagem de células estáveis foi depositada junto a American Type Culture Collection (ATCC) sob a nomenclatura antiga. Para revisão sobre a classificação da
10 subfamília de adrenoceptores α_1 , ver Martin *et al.* *Naunyn-Schmiederesberg's Arch. Pharmacol.* 352:1-10, 1995; Zhong & Minneman *Eur. J. Pharmacol.* 375:261-276, 1999; Michelotti *et al. Pharmacol. Ther.* 88: 281-309, 2000.

As diferenças entre os subtipos de receptores α_1 -AR têm sido relevantes no tratamento clínico de várias fisiopatologias em que destacam-se
15 a hipertensão e os sintomas obstrutivos do escoamento do trato urinário inferior. Isto tem impulsionado ainda mais a busca pela identificação e caracterização de novos receptores, bem como de moléculas potencialmente úteis terapeuticamente.

Particularmente para o sistema genitourinário, diversos estudos têm
20 caracterizado a presença destes receptores no trato urinário inferior, particularmente no tecido prostático humano e no detrusor da bexiga (Forray *et al.* *Mol. Pharmacol.* 45: 703-708, 1994, Hatano *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 113: 723-728, 1994; Marshall *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 107 (proc. Suppl. Dec.): 327P, 1992, Marshall *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 115: 243-247, 1995; Yamada *et al.*, *Life*
25 *Sci.* 54: 1845-1854, 1994, Muramatsu *et al.*, *Br. J. Urol.* 74: 572-578, 1994; Hieble *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 47: 267-270, 1995; Michelotti *et al.*, *Pharmacol. Ther.* 88: 281-309, 2000).

A próstata é a glândula responsável pela produção do líquido espermático, secreção que, juntamente com o produto das vesículas seminais
30 e das glândulas periuretrais, irá constituir o esperma, líquido expelido durante a

ejaculação. O líquido prostático participa da nutrição e da preservação dos espermatozóides produzidos nos testículos, além de conter espermina, substância que participa da liquefação do esperma.

A micturação resulta da contração do músculo detrusor, que consiste do entrelaçamento das fibras de músculo liso sob controle autonômico parasimpático a partir da coluna espinhal-sacral. Um estímulo reflexo é formado pelos nervos sensoriais para a dor, temperatura e distensão que saem da bexiga para a coluna sacral. Entretanto, regiões sensoriais também alcançam o centro de micturação (PMC), resultando na geração de impulsos nervosos que normalmente suprimem o arco reflexo espinhal-sacral, controlando o esvaziamento da bexiga. Neste sentido, a micturação normal é iniciada por uma supressão voluntária da inibição cortical do arco reflexo e pela relaxação dos músculos do colo pélvico e do esfíncter externo. Finalmente, o músculo detrusor contrai, ocorrendo o esvaziamento da bexiga.

Anomalias no trato urinário inferior e.g. disuria, incontinência e enurese, são comuns para a população em geral. A disuria inclui frequência urinária, noctúria e urgência, e pode ser causada por cistites, prostites ou hiperplasia benigna prostática, ou ainda, por distúrbios neuronais. As síndromes de incontinência incluem incontinência de estresse, de urgência e de fluxo excessivo. Já a enurese está relacionada à passagem involuntária da urina à noite ou durante o sono.

A hiperplasia benigna prostática também conhecida como hipertrofia benigna prostática ou HBP é o termo anatomopatológico para as alterações prostáticas representadas por mudanças clínicas, morfológicas e funcionais no trato urinário. A hiperplasia benigna prostática consiste no alargamento não-maligno da próstata, sendo o tumor benigno mais comumente encontrado nos homens.

Estima-se que 50% dos homens com idade superior a 50 anos irão apresentar sintomas relacionados a HBP; destes, 20% a 30% apresentarão obstrução ao fluxo urinário criada pelo crescimento prostático (Hieble & Caine, *Fed. Proc.* 45: 2601-2603,1986) e irão necessitar tratamento cirúrgico. A

prevalência da HBP aumenta com o envelhecimento, assim sendo, ela salta de aproximadamente 50% dos homens em torno dos 60 anos de idade, atingindo 80% da população masculina aos 80 anos (Cockett *et al.*, The Second International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Channel Island, Scientific Communication International Ltd, p 131, 278, 281, 284, 554-559, 1994).

De forma geral, a obstrução secundária a HBP ocorre na dependência de dois fatores: um componente estático, representado pelo tecido glandular hiperplásico, relacionado ao alargamento da glândula prostática, o qual pode resultar na compressão da uretra e obstrução do fluxo urinário a partir da bexiga; e um componente dinâmico resultante da contração da musculatura lisa do estroma prostático dependente de inervação predominantemente adrenérgica e regulada pelos adrenoreceptores α_1 .

Quanto ao diagnóstico, são inúmeros os estudos a respeito dos sintomas miccionais e das alternativas terapêuticas na HBP. Muitos aspectos são importantes na determinação da real influência da HBP sobre a sintomatologia do paciente e na escolha do método de tratamento adequado, uma vez que os sintomas do trato urinário são inespecíficos e, talvez, o ponto fundamental no diagnóstico seja relacionar estes sintomas à presença de obstrução infravesical criada pela HBP, considerando-se que todos os métodos de tratamento, clínicos ou cirúrgicos, visam diminuir essa condição.

Os problemas mais graves da HBP podem resultar em necessidade de intervenções cirúrgicas. Nestes casos, a exérese do tecido prostático hiperplásico pode ser realizada através de várias técnicas, com abordagem transuretral, suprapúbica ou perineal. Entre as opções direcionadas ao tratamento cirúrgico da componente estática da HBP, tem-se a ressecção transuretral da próstata (RTUP), prostatotomia aberta, prostatectomia suprapúbica, tratamentos minimamente invasivos, prostatectomia transuretral a laser, hipertermia e termoterapia por microondas, ultra-sonografia de alta intensidade e ablação transuretral da próstata com agulha ou laser.

A ressecção transuretral da próstata (RTUP), corresponde à técnica cirúrgica mais popular, com cerca de 350 mil procedimentos realizados anualmente nos Estados Unidos da América do Norte (Holtgrewe *et al. J Urol* 141: 248-252, 1989.), representando o segundo procedimento cirúrgico mais realizado pelos serviços de saúde pública, sendo ultrapassado somente pela cirurgia de catarata, a um custo aproximado superior a dois bilhões de dólares ao ano (Weis *et al., Prostate* 22: 325-334, 1993). De maneira geral, baseia-se na ressecção do tecido hiperplásico, utilizando um ressectoscópio conectado a um eletrocautério, tendo por pontos de referência o colo vesical e o verumontanum, este último de importância na prevenção de lesões ao esfíncter urinário externo. A morbidade da RTUP é de aproximadamente 18% e a mortalidade varia em torno de 0,2% (Mebust *et al. J Urol* 141: 243-246, 1989), ambas aumentando com a idade, particularmente acima de 80 anos. A complicação intra-operatória mais importante corresponde à síndrome da intoxicação hídrica, que decorre da absorção exagerada, pelo leito prostático cruento, da solução não iônica e hipotônica empregada para irrigação vesical durante o procedimento. Nesta eventualidade, que ocorre em cerca de 2% dos procedimentos, a diminuição da osmolaridade plasmática determina a ocorrência de hemólise, hiponatremia e hipertensão arterial, podendo resultar em insuficiência renal aguda e convulsões (Mebust W. *et al. J Urol* 141: 243-246, 1989).

As complicações tardias incluem incontinência, que ocorre em até 2-4% dos casos, sendo secundária à lesão do esfíncter urinário externo ou à hiperatividade do detrusor não diagnosticada (Khan *et al. Urology* 38: 483-487, 1991), e a contratura do colo vesical secundária à fibrose pós-operatória, que pode ocorrer em até 1,7%. Disfunção erétil pode ocorrer em até 13,6% dos casos (McConnell J. *et al., Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Clinical Practice Guidelines, no. 8. AHCPR Publication no. 94-0582. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994*), secundária lesão térmica dos nervos cavernosos que correm lateralmente à cápsula

prostática, ou do suprimento sangüíneo do corpo cavernoso, provocada pelo eletrocautério. Outras complicações possíveis incluem a aspermia e a ejaculação retrógrada (70-75%).

Estudos prolongados descrevem a resolução dos sintomas em até 80% a 90% dos casos após um ano da ressecção, com decréscimo para 60% a 75% dos pacientes após cinco anos (Roos *et al.* *N Engl J Med* 320: 1120, 1986). Em pacientes adequadamente selecionados, a RTUP corresponde atualmente ao procedimento com maior probabilidade de resolução dos sintomas prostáticos, correspondendo ao tratamento padrão contra qual todas as alternativas emergentes de tratamento vêm sendo comparadas.

Como alternativa aos procedimentos cirúrgicos, alguns tratamentos farmacológicos são disponíveis, estando, normalmente, voltados para o componente dinâmico desta fisiopatologia. Entretanto, apesar da disponibilidade de algumas moléculas com potencial terapêutico, a busca por novas moléculas continua, notadamente em função dos problemas apresentados pelas moléculas atualmente disponíveis, conforme relatado a seguir.

Antiandrogênicos seletivos são representados principalmente pela finasterida (Proscar® RTM, Merck). O uso de antiandrogênicos no tratamento da HBP foi proposto a partir de evidências antigas sobre a melhora dos sintomas após a orquiectomia. Na próstata, normalmente ocorre a conversão da testosterona em diidrotestosterona, que corresponde à fração metabolicamente ativa no tecido prostático, mediada pela enzima 5 α -redutase. A finasterida atua como antagonista competitivo desta enzima. Estudos clínicos controlados demonstraram a redução do volume prostático de cerca de 20% a 30% e melhora do fluxo urinário, sendo estes resultados significativamente superiores ao placebo (McConnell *et al.*, Hormonal treatment of benign prostatic hyperplasia. In Cockett, Khoury S, Aso Y et al. (eds): Proceedings of the 2nd International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Paris, Scientific Communication International Ltd. p.418, 1993.). No entanto, em estudos populacionais abertos, a magnitude do benefício é modesta, sendo

que, aproximadamente, um terço dos pacientes referiram algum grau de melhora da sintomatologia (Stoner E.; *Arch. Intern. Med.* 154: 83-87, 1994). Até o momento, a capacidade de a finasterida prevenir o aumento de volume da próstata a longo prazo ainda não foi determinada. Seus efeitos colaterais incluem disfunção erétil e diminuição da libido em até 5% dos pacientes (Stoner E.; *Urology* 43: 284-289, 1994). O impacto da diminuição do antígeno específico prostático (PSA) por este agente, sobre o diagnóstico precoce do câncer da próstata, ainda não foi determinado e os pacientes devem ser informados a este respeito antes do início do tratamento (Gormley *et al.*, *N Engl J Med* 327: 1185, 1992).

Outro alvo terapêutico associado ao alívio dos sintomas obstrutivos característicos da HBP tem sido o uso de agentes antagonistas de receptores adrenérgicos (bloqueadores α_1 -AR), que atuam na diminuição do tonus muscular prostático, devido à elevada concentração destes receptores neste tecido, particularmente os subtipos α_{1A} e α_{1B} , sendo o primeiro o subtipo predominante (Lepor *et al.*, *Prostate* 22: 301-311, 1993).

Uma variedade de antagonistas α_1 -adrenérgicos têm sido investigados para o tratamento da HBP. Entre os agentes de uso terapêutico corrente, estão os derivados quinazolínicos como prazosina (Minipress®, Pfizer), terazosina (Hytrin®, Abbott), mesilato de doxazosina (Cardura®, Pfizer) e alfuzosina (Xatral®, Sanofi, descrito na patente EP 0204597, incorporada aqui por referência), os quais são antagonistas α_1 não-seletivos. Face à não seletividade frente aos subtipos de receptores α_1 , estes agentes apresentam efeitos colaterais sobre a vasculatura periférica e.g. síncope, astenia, vertigem; sendo a hipotensão o efeito adverso mais comumente evidenciado (Lepor *et al.* *J. Urol.* 148: 1467-1474, 1992).

Estes efeitos adversos, ocasionados pelo antagonismo não seletivo sobre ambos os tecidos prostático e vascular, têm sido um desafio no planejamento de novos antagonistas seletivos para o tratamento da HBP (urosseletividade). Dentre os antagonistas α_1 -AR aprovados para utilização clínica, além dos derivados quinazolínicos, a tamsulosina tem apresentado

melhor perfil de urosseletividade, com reduzidos efeitos pressóricos. Esta substância, também conhecida por Flomax[®] (Boehringer Ingelheim) é descrita nas patentes norte-americanas US 4,703,063; US 4,731,478 US 4,772,475 e US 4,868,216, incorporadas aqui por referência. Entretanto, frente à sua

5 modesta seletividade quanto aos subtipos de adrenoreceptores α_1 , sua urosseletividade parece estar limitada à dosagem terapêutica (0,4 mg/dia).

Em comparação aos inibidores da enzima 5 α -redutase, os agentes bloqueadores α_1 -AR apresentam efeito terapêutico mais rápido. Entretanto este efeito, relativo à melhora dos sintomas obstrutivos e à velocidade do fluxo

10 urinário, é considerado moderado (Oesterling, *N Engl J Med* 332: 99-109, 1995).

Adicionalmente, combinações de inibidores da enzima 5 α -redutase com antagonistas do adrenoreceptor α_1 (prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina, bunazosina, indoramina) têm sido descritas (WO 92/161213), na

15 tentativa de atuarem sinergisticamente no alívio dos sintomas obstrutivos (α_1 -AR) e redução do tamanho da próstata (inibidores 5 α -redutase).

A maioria dos antagonistas α_1 -AR apresenta um modelo geral de atributos estruturais, necessários para seu reconhecimento pelo receptor α_1 , o qual considera, no mínimo, a presença de um átomo de nitrogênio básico a uma distância de 5,0-7,5 Å a partir do centróide de um anel aromático (A). Este

20 átomo de nitrogênio, na forma de íon amônio, é o responsável pelo reconhecimento primário pelo receptor, considerado como principal grupo farmacofórico, que interage iônica com o grupo carboxilato do resíduo Asp¹¹³ na terceira hélice transmembrânica (TM3).

Por sua vez, o anel aromático, consiste em importante atributo estrutural, através das contribuições eletrônicas de seus elétrons π e suas hidrofobicidades em interações do tipo π -stacking com resíduos de

25 aminoácidos hidrofóbicos (TM2, TM4, TM6, TM7). Adicionalmente, a presença de um segundo anel aromático (B) ou heterociclo e.g. amidas, imidas, deve

30 conter a presença de grupos aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) a uma

distância de 4,0-7,7 Å, a partir do nitrogênio amônico. Especificamente para o anel aromático, estes grupos ALH, preferencialmente ocupam as posições *meta* e *para*, em relação ao espaçador.

Outra característica de extrema relevância para a modulação da afinidade destes compostos antiadrenérgicos é o padrão de substituição do anel aromático (A), incluindo a) substituições na posição *orto* por grupos que apresentem potencial eletrostático negativo são favoráveis para a afinidade; b) a posição *meta* da mesma subunidade parece estar envolvida na seletividade, uma vez que os requerimentos estéricos para o receptor α_1 são mais restritos, exibindo um valor otimizado de volume de van der Waals entre 11-25 Å³; c) a posição *para* representa uma região onde o volume dos ligantes é limitado, permitindo o acesso e acomodação de pequenos substituintes, como flúor, na cavidade do bioreceptor.

Finalmente, o tamanho, a natureza e a flexibilidade conformacional da cadeia de átomos que compõem o espaçador, entre as unidades farmacofóricas primária (nitrogênio amônico) e secundárias (anéis aromáticos substituídos), constitui outra característica estrutural relevante, tendo influência não somente na modulação da afinidade, mas também sobre a seletividade frente a outros receptores metabotrópicos acoplado à proteína G *e.g.* 5-HT_{1A}, D₂.

Estudos recentes demonstraram que somente os subtipos α_{1D} e α_{1A} ($\alpha_{1D} > \alpha_{1A}$) são expressos no detrusor humano (Malloy et al., *J. Urol.* 160: 937-943, 1998) e sugerem que o antagonismo do subtipo α_{1D} estaria relacionado ao alívio dos sintomas irritantes da obstrução do escoamento da bexiga *e.g.* urgência, noctúria, contrações da bexiga. Esta descoberta (de que subtipos α_{1A} e α_{1D} são os únicos expressos na bexiga humana) aliada à evidência de que o subtipo α_{1A} é expresso no músculo liso prostático, mediando sua contração, sugere que o desenvolvimento de antagonistas seletivos α_{1A}/α_{1D} efetivamente aliviarão ambos os sintomas obstrutivos e irritativos da HBP, um possível mecanismo associado à tamsulosina ou SL-89,0591 (Michelotti et al., *Pharmacol. Ther.* 88: 281-309, 2000). Entretanto, até o momento moléculas dotadas com a seletividade como as da presente invenção não eram disponíveis. Portanto, continua a busca de novas

moléculas que contornem as dificuldades e desvantagens daquelas atualmente disponíveis para o tratamento de HBP e de outros distúrbios de mesma gênese no trato urinário inferior.

O safrol é o principal constituinte do óleo essencial obtido do Sassafrás ou Canela-Sassafrás (*Ocotea sp.*), constituindo-se um dos principais componentes de óleos voláteis do Brasil, ocorrendo em diferentes espécies de canelas brasileiras encontradas no Sul do País. Pode ser obtido com pureza superior a 95% e rendimentos em torno de 80%, através de destilação simples do óleo bruto sob pressão reduzida. Por estas razões, seu uso na manufatura de substâncias bioativas apresenta vantagens que incluem disponibilidade local, facilidade de síntese, e custos reduzidos. Na presente invenção, o safrol foi utilizado como componente de partida para a síntese de derivados que apresentaram elevado perfil antagonista α -adrenérgico seletivo.

Breve Descrição das Figuras

As Figuras 1 e 2 mostram estruturas de derivados sintéticos descritos na literatura como antagonistas de adrenoceptores α_1

Sumário da invenção

É um objeto da presente invenção proporcionar alternativas às moléculas antagonistas adrenérgicas atualmente disponíveis. Em um aspecto da invenção, as dificuldades encontradas com as moléculas antagonistas adrenérgicas disponíveis até o momento são contornadas, uma vez que as moléculas da presente invenção são antagonistas seletivos para os receptores α_{1A}/α_{1D} . É portanto um outro objeto da presente invenção proporcionar o uso de novos antagonistas adrenérgicos seletivos para os receptores α_{1A}/α_{1D} e que, portanto, não acarretem os efeitos colaterais associados ao uso das moléculas disponíveis anteriormente.

Um outro objeto da presente invenção é proporcionar antagonistas dos receptores α_{1A} , os quais são úteis para o relaxamento do tecido do trato urinário inferior em mamíferos, preferencialmente humanos.

É ainda objeto da presente invenção proporcionar antagonistas dos receptores α_{1D} , os quais são úteis no alívio dos sintomas irritantes da obstrução do escoamento da bexiga em mamíferos, preferencialmente humanos.

É, portanto, um adicional objeto da presente invenção proporcionar
5 composições farmacêuticas compreendendo novos compostos para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI).

As moléculas da presente invenção são particularmente úteis no tratamento de hiperplasia benigna da próstata (HBP). Portanto, um adicional objeto da presente invenção é proporcionar composições farmacêuticas para o
10 tratamento de hiperplasia benigna da próstata. Dadas as vantagens decorrentes da seletividade das moléculas da presente invenção, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas em uma maior variedade de formas de apresentação, o que resulta em benefícios para o usuário e maior flexibilidade de produção. Portanto, um outro objeto da
15 presente invenção é proporcionar alternativas para as limitações da administração de composições farmacêuticas para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

As moléculas da presente invenção têm vias de síntese distintas das outras moléculas utilizadas atualmente para o tratamento de HBP. Além disso,
20 as etapas sintéticas envolvidas na produção dos compostos da presente invenção são mais simples e menos custosas, resultando em vantagens do ponto de vista industrial. Portanto, um adicional objeto da presente invenção é proporcionar processos para a produção das moléculas antagonistas adrenérgicas aqui relacionadas.

25

Descrição Detalhada da Invenção

Para efeito desta invenção, por “composições farmacêuticas” entende-se toda e qualquer composição que contenha um princípio ativo, com fins profiláticos, paliativos e/ou curativos, atuando de forma a manter e/ou restaurar
30 a homeostase, podendo ser administrada de forma tópica, parenteral, enteral e/ou intratecal. Por “princípio ativo” entende-se todos ou quaisquer compostos

de fórmula (I) ou (II), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Para efeitos desta invenção, o composto denominado LASSBIO 772 corresponde ao composto 1-(2-1,3-Benzodioxol-5-il-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina e o composto denominado LASSBio 772B corresponde ao composto 4-Fenetil-1-(2-metoxi-fenil)-piperazina.

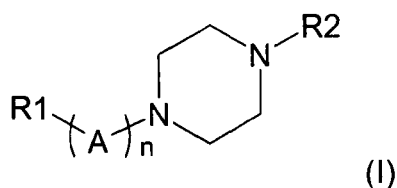
Embora alguns dos sintomas característicos do trato urinário inferior, como, por exemplo, a irritação causada pela obstrução e a contração do tecido to trato urinário, possuam causas ainda não totalmente elucidadas, sendo a hiperplasia benigna da próstata uma de suas muitas causas, para efeito desta invenção considerar-se-á como “sintomas do trato urinário inferior” (STUI) sintomas como a irritação causada pela obstrução, a contração do tecido do trato urinário e a hiperplasia benigna da próstata.

Esta invenção tem como uma das características inovadoras a síntese de derivados fenilpiperazínicos de fórmula (I), planejados racionalmente como antagonistas seletivos para os adrenoreceptores α_{1A} e α_{1D} . Estes derivados apresentam como principais características estruturais o padrão fenilpiperazínico, onde a função amina terciária consiste no grupo farmacofórico envolvido no reconhecimento primário pelos receptores α_1 -adrenérgicos; para os derivados contendo a subunidade 3,4-metilenodioxifenila, esta atua como grupo farmacofórico secundário, com características biofóricas (eletrônica e hidrofóbica) necessárias para o reconhecimento pelo adrenoreceptor α_{1A} , através de interações eletrônicas de seus oxigênios com sítios doadores de ligação de hidrogênio, bem como interações de Van der Waals entre seu anel aromático e sítios de semelhantes. Estudos realizados pelos inventores indicaram que a ausência de grupos aceptores de ligação de hidrogênio (ALH), na subunidade farmacofórica secundária, não influencia no reconhecimento molecular para o adrenoreceptor α_{1D} , sugerindo a pouca relevância da subunidade metilenodioxola ou a existência de sítios complementares específicos para interações eletrônicas e hidrofóbicas aromáticas.

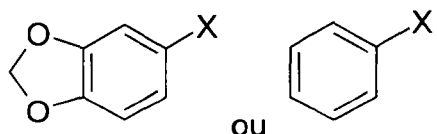
A utilização deste padrão estrutural para análogos de antagonistas α_1 -adrenérgicos nunca fora relatada anteriormente e, portanto, os compostos descritos nesta invenção e sua metodologia sintética representam uma inovação entre os agentes antiadrenérgicos α_1 , ainda que os derivados oxoanálogos, ($X=O$) $n = 2$ e 3 , tenham sido reivindicados como agentes ansiolíticos (U.S. Pat. 5,219,855).

Adicionalmente, os compostos da presente invenção antagonizam os receptores α_1 em concentrações nanomolar e subnanomolar, apresentando afinidade para os adrenoceptores α_{1A} e α_{1D} , no mínimo, mil vezes maior com relação ao adrenoceptor α_{1B} . Estes valores de concentração são compatíveis com os requerimentos para a o uso destas moléculas em composições farmacêuticas.

Os compostos da presente invenção e seus isósteros possuem estrutura geral dada pela fórmula (I) abaixo:



onde:



R1 corresponde a

ou ;

X corresponde a metileno, oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

A corresponde a CH_2 ou $CH(CH_3)$;

n representa um número inteiro entre 0 e 4;

R2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila; furil, tiofenil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, tiazolil, quinazolil, isoquinolil ou Fenil-**W**;

onde **W** é hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-

haletos, *orto*- carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*- haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*- sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro.

Os compostos de fórmula (I) foram obtidos empregando-se metodologia sintética aqui descrita, que se caracteriza por apresentar poucas etapas, com elevados rendimentos, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como, por exemplo:

- O-alkilação/redução;
- condensação de KNOEVENAGEL ou de DOEBNER;
- ozonólise;
- hidroboração seguida de tratamento oxidativo;
- homologação via cianeto seguida de hidrólise do amidato via reação de PINNER;
- aminação redutiva com aldeídos; e
- amino-mercuração/redução.

Mais especificamente, os compostos de fórmula (I), X = O (oxigênio), da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

1. isomerização do safrol,
2. ozonólise,
3. reação de BAYER-VILLIGER ou oxidação de DAKIN;
4. O-alkilação com alfa-haloésteres

5.redução;

6.reação de condensação com cloreto de mesila (Cloreto de metilsulfonila);

7.reação de substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas.

A reação da etapa 2 do processo acima visa preparar um aldeído, como por exemplo, o piperonal. A reação da etapa 3 visa promover uma oxidação na molécula gerando como produto um fenol, como por exemplo, o sesamol. A reação da etapa 4 visa obter beta-oxoésteres pela O-alkilação do fenol. A reação da etapa 5 visa obter os álcoois correspondentes à redução dos beta-oxoésteres. A reação da etapa 6 visa obter os mesilatos correspondentes a partir dos álcoois utilizados. Adicionalmente, esta etapa se processa em diclorometano na presença de trietanolamina. A reação da etapa 7 utiliza fenilpiperazinas substituídas disponíveis comercialmente na forma livre. Adicionalmente, nesta etapa é utilizando como solvente acetonitrila em refluxo ou dimetilformamida (DMF) a 70°C e uma base carbonato-alcalina.

Os compostos de fórmula (I), $X = CH_2$ (metileno), $n = 2$, da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

1. ozonólise do safrol/redução
2. reação de condensação com cloreto de mesila (Cloreto de metilsulfonila);
3. reação de substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas.

A reação da etapa 1 do processo acima visa preparar um álcool, como por exemplo, o homopiperonílico ou 3,4-metilenodioxifenético. A reação da etapa 2 visa obter os mesilatos correspondentes a partir dos álcoois utilizados. Adicionalmente, esta etapa se processa em diclorometano na presença de

trietanolamina. A reação da etapa 3 utiliza fenilpiperazinas substituídas disponíveis comercialmente na forma livre. Adicionalmente, nesta etapa é utilizando como solvente acetonitrila em refluxo ou dimetilformamida (DMF) a 70°C e uma base carbonato-alcalina.

5

Os compostos de fórmula (I), $X = CH_2$ (metileno), $n = 3$, da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

10

1. condensação de KNOEVENAGEL ou de DOEBNER;
2. redução
3. reação de condensação com cloreto de mesila (Cloreto de metilsulfonila);
4. reação de substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas.

15

A reação da etapa 1 do processo acima visa preparar um ácido alfa,beta-insaturado, como por exemplo, 3,4-metilenodioxicinâmico. A reação da etapa 2 visa obter o álcool saturado, como por exemplo o 3,4-metilenodioxicinâmico. A reação da etapa 3 visa obter os mesilatos correspondentes a partir dos álcoois utilizados. Adicionalmente, esta etapa se processa em diclorometano na presença de trietanolamina. A reação da etapa 4 utiliza fenilpiperazinas substituídas disponíveis comercialmente na forma livre. Adicionalmente, nesta etapa é utilizando como solvente acetonitrila em refluxo ou dimetilformamida (DMF) a 70°C e uma base carbonato-alcalina.

20

Os compostos de fórmula (I), $X = CH_2$ (metileno), $n = 3$, da presente invenção podem ainda ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

30

1. hidroboração do safrol;
2. reação de condensação com cloreto de mesila (Cloreto de metilsulfonila);

3.reação de substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas.

A reação da etapa 1 do processo acima visa preparar um álcool saturado, como por exemplo o 3,4-metilenodioxicinâmico. A reação da etapa 2 visa obter os mesilatos correspondentes a partir dos álcoois utilizados. Adicionalmente, esta etapa se processa em diclorometano na presença de trietanolamina. A reação da etapa 3 utiliza fenilpiperazinas substituídas disponíveis comercialmente na forma livre. Adicionalmente, nesta etapa é utilizando como solvente acetonitrila em refluxo ou dimetilformamida (DMF) a 70°C e uma base carbonato-alcalina.

Os compostos de fórmula (I), $X = CH_2$ (metileno), $n = 4$, da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

- 1.homologação via cianeto seguida de hidrólise do amidato via reação de PINNER;
- 2.redução;
- 3.reação de condensação com cloreto de mesila (Cloreto de metilsulfonila);
- 4.reação de substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas.

A reação da etapa 1 do processo acima visa preparar um éster, como por exemplo, 4-(3,4-metilenodioxifenil)butirato de metila. A reação da etapa 2 visa obter o álcool correspondente, como por exemplo o 4-(3,4-metilenodioxifenil)butílico. A reação da etapa 3 visa obter os mesilatos correspondentes a partir dos álcoois utilizados. Adicionalmente, esta etapa se processa em diclorometano na presença de trietanolamina. A reação da etapa 4 utiliza fenilpiperazinas substituídas disponíveis comercialmente na forma livre. Adicionalmente, nesta etapa é utilizando como solvente acetonitrila em refluxo ou dimetilformamida (DMF) a 70°C e uma base carbonato-alcalina.

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção também podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

1. amino-mercuração do safrol;

2. redução com boroidreto de sódio.

A etapa 1 do processo acima utiliza acetato de mercúrio em THF/água.

A título de exemplificação, neste relatório descrevemos a síntese dos seguintes compostos:

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-

pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(2-metóxifenil)hexaidro-1-

pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-

5 pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]propano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)butano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

10 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada a seguir, incluindo-se os dados espectroscópicos relevantes à sua caracterização. Os exemplos seguintes ilustram, mas não limitam a presente invenção.

Exemplo 1

20 Preparação dos derivados 1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4(4-w-substituinte-fenil)hexaidro-1-pirazinil] etano

Procedimento geral

Em um balão de 15 mL contendo uma mistura de 0,130 g do mesilato de 2-(3,4-metilenodioxifenil)-1-ilóxi-etanoíla (0,50 mMol), 0,074 g de carbonato de lítio (1,00 mMol) em acetonitrila (6 mL), foram adicionados 2,00 mMol de fenilpiperazina. A mistura permaneceu em refluxo por 24 horas sob agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de

sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio fornecendo os compostos objetivados.

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)etano

5 Sólido branco, 0,154 g (94%), $R_f = 0,58$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 95-96°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,72 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,82 (t, $J = 5,59$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,21 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,05 (t, $J = 5,59$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,89 (s, 2H, OCH_2O); 6,33 (dd, $J^2 = 8,61$ Hz, $J^3 = 1,93$, 1H, Ar-H-6'); 6,51 (d, $J^3 = 1,93$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,69 (d, $J^2 = 8,61$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, N-Ar-H-4''); 6,92 (m, N-Ar-H-2''); 7,25 (m, N-Ar-H-3'');

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 48,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 57,0 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 66,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 98,0 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,6 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 115,8 (Ar-2" e 6"-2CH); 119,5 (Ar-4'-CH); 128,9 (Ar-3" e 5"-2CH); 141,5 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 151,0 (Ar-1'-C-N); 154,0 (Ar-1'-C-O).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

20 Sólido branco 0,158 g (92%), $R_f = 0,50$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 95-96°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,74 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,83 (t, $J = 5,59$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,15 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,06 (t, $J = 5,59$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,34 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, $J^3 = 2,20$, 1H, Ar-H-6'); 6,52 (d, $J^3 = 2,20$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,70 (d, $J^2 = 8,42$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,87 (m, 2H, N-Ar-H-2" e 6"); 6,96 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 49,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 57,0 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 66,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 98,1 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,6 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 115,3 (Ar-3" e 5"-2CH); 117,6 (Ar-2" e 6"-2CH); 141,5 (Ar-4'-C); 147,8 (Ar-1'-C-N); 148,0 (Ar-3'-C); 154,0 (Ar-1'-C-O); 154,6 (Ar-4"-C-F); 159,3 (Ar-4"-C-F).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

Sólido branco, 0,168 g (93%), $R_f = 0,54$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 106-107°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,71 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,82 (t, $J = 5,58$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,17 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,05 (t, $J = 5,58$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,33 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, $J^3 = 2,29$, 1H, Ar-H-6'); 6,51 (d, $J^3 = 2,29$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,69 (d, $J^2 = 8,42$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (d, $J^2 = 8,79$ Hz, 2H, N-Ar-H-2" e 6"); 7,19 (d, $J^2 = 8,79$, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 48,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 57,0 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 66,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 98,1 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,6 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 117,0 (Ar-2" e 6"- 2CH); 124,3 (Ar-4"-C-Cl); 128,7 (Ar-3" e 5"- 2CH); 141,6 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 149,0 (Ar-1"-C-N); 154,0 (Ar-1'-C-O).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(4-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

Sólido branco, 0,164 g (92%), $R_f = 0,48$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 116-117°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,73 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,82 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,11 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 4,05 (t, $J = 5,77$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,33 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, $J^3 = 2,47$, 1H, Ar-H-6'); 6,51 (d, $J^3 = 2,47$ Hz, 1H, Ar-H-2'); 6,69 (d, $J^2 = 8,42$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,81 (d, 2H, N-Ar-H-2" e 6"); 6,89 (d, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 50,4 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 55,4 (Ar-4"- OCH_3); 57,1 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 67,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 98,2 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,8 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 114,0 (Ar-3" e 5"- 2CH); 118,0 (Ar-2" e 6"- 2CH); 141,6 (Ar-4'-C); 145,6 (Ar-1"-C-N); 148,1 (Ar-3'-C); 153,7 (Ar-1'-C-O); 154,2 (Ar-4"-C- OCH_3).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-2-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]etano

Sólido branco 0,152 g (93%), $R_f = 0,36$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 69-71°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,61 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,80 (t, $J = 5,76$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,85 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,06 (t, $J = 5,76$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,33 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, $J^3 = 2,20$, 1H, Ar-H-6'); 6,46 (dd, $J^2 = 4,72$ Hz, 1H, Ar-H-4''); 6,51 (d, $J^3 = 2,20$ Hz, 1H, Ar-H-2'); 6,69 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 8,29 (dd, $J^2 = 8,42$ Hz, $J^3 = 0,40$ Hz, 2H, N-Ar-H-3'' e 5'');

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 43,5 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 57,2 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 66,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 98,1 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,7 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 109,6 (Ar-4''-CH); 141,6 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 154,1 (Ar-1'-C-O); 157,5 (Ar-3'' e 5''-CH); 161,5 (Ar-1''-C-N).

Exemplo 2

Preparação dos derivados 1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4(4-w-substituinte-fenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Procedimento geral

Em um balão de 15 mL contendo uma mistura de 0,104 g do mesilato 2-(3,4-metilenodioxofenil)-1-ilóxi-propanoíla (0,38 mMol), 0,074 g de carbonato de lítio (1,00 mMol) em acetonitrila (6 mL), foram adicionados 1,05 mMol de fenilpiperazina. A mistura permaneceu em refluxo por 24 horas sob agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio fornecendo os compostos objetivados.

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)propano

Sólido bege claro, 0,121 g (92%), $R_f = 0,45$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 80-82°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,96 (qi, $J = 6,13$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (t, $J = 6,13$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,61 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,21 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,95 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,88 (s, 2H, OCH_2O); 6,32 (dd, $J^2 = 8,43$ Hz, $J^3 = 1,92$, 1H, Ar-H-6'); 6,50 (d, $J^3 = 1,92$ Hz, 1H, Ar-H-2'); 6,69 (d, $J^2 = 8,43$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,84 (m, N-Ar-H-4"); 6,94 (m, N-Ar-H-2" e 6"); 7,25 (m, N-Ar-H-3" e 5");

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 48,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,1 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 67,0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 97,9 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,5 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 115,8 (Ar-2" e 6"- 2CH); 119,5 (Ar-4"-CH); 128,9 (Ar-3" e 5"- 2CH); 141,3 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 151,1 (Ar-1"-C-N); 154,0 (Ar-1'-C-O).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Sólido branco, 0,131 g (95%), $R_f = 0,42$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 80-82°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,96 (qi, $J = 7,42$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (t, $J = 7,42$, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,62 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,12 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,95 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,89 (s, 2H, OCH_2O); 6,32 (dd, $J^2 = 8,43$ Hz, $J^3 = 2,45$, 1H, Ar-H-6'); 6,50 (d, $J^3 = 2,45$ Hz, 1H, Ar-H-2'); 6,69 (d, $J^2 = 8,43$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,91 (m, 5H, N-Ar-H-2", 3", 5" e 6");

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 49,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,1 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 54,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 66,9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 97,9 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH_2O); 105,5 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 115,8 (Ar-3" e 5"- 2CH); 117,5 (Ar-2" e 6"-2CH); 141,4 (Ar-4'-C); 147,8

(Ar-1''-C-N); 148,0 (Ar-3'-C); 154,3 (Ar-1'-C-O) 154,6 (Ar-4'' - C-F); 159,3 (Ar-4''-C-F).

5 **1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano**

Sólido branco 0,136 g (94%), R_f = 0,52 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 89-90°C.

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,95 (qi, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,55 (t, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,60 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,16 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,95 (t, J = 6,13 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,31 (dd, J² = 8,42 Hz, J³ = 2,47, 1H, Ar- H-6'); 6,48 (d, J³ = 2,47 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,68 (d, J² = 8,42 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,83 (m, 2H, N-Ar-H-2'' e 6''); 7,18 (m, 2H, N-Ar-H-3'' e 5'');

15 RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,6 (NCH₂CH₂CH₂O) 48,9 (ArNCH₂CH₂N); 52,9 (ArNCH₂CH₂CH₂N); 54,9 (NCH₂CH₂CH₂O); 66,9 (NCH₂CH₂O); 97,9 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH₂O); 105,5 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 116,9 (Ar-2'' e 6''- 2CH); 124,2 (Ar-4''-C-Cl); 128,7 (Ar-3'' e 5''- 2CH); 141,3 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 149,7 (Ar-1''-C-N); 154,3 (Ar-1'-C-O).

20 **1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(4-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]propano**

Sólido branco, 0,131 (92%), R_f = 0,46 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 104-106°C

25 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,95 (qi, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,55 (t, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,62 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,09 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (t, J = 6,50 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,31 (dd, J² = 8,42 Hz, J³ = 2,47, 1H, Ar- H-6'); 6,49 (d, J³ = 2,47 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,68 (d, J² = 8,42 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 2H, N-Ar-H-2'' e 6''); 6,89 (m, 2H, N-Ar-H-3'' e 5'');

30 RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,7 (NCH₂CH₂CH₂O) 50,4 (ArNCH₂CH₂N); 53,2 (ArNCH₂CH₂N); 55,0 (NCH₂CH₂CH₂O); 55,4 (Ar-4''-C-

OCH₃); 67,1 (NCH₂CH₂CH₂O); 97,9 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH₂O); 105,6 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 114,3 (Ar-3" e 5"-2CH); 117,9 (Ar-2" e 6"-2CH); 141,3 (Ar-4'-C); 145,6 (Ar-1"-C-N); 148,0 (Ar-3'-C); 153,6 (Ar-1-C-O); 154,4 (Ar-4"-C-OCH₃).

5

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-ilóxi-3-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Líquido amarelado, 0,130 g (98%), R_f = 0,48 (CHCl₃:EtOH 5%).

Fórmula Molecular : C₁₈H₂₂N₄O₃

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,96 (qi, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,57 (t, J = 6,50, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 2,61 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,09 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,95 (t, J = 6,50 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N); 5,89 (s, 2H, OCH₂O); 6,32 (dd, J² = 8,42 Hz, J³ = 2,20, 1H, Ar-H-6'); 6,50 (d, J³ = 2,20 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,46 (m, 1H, N-Ar-H-4"); 6,69 (d, J² = 8,42 Hz, 1H, Ar-H-5'); 8,29 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

15

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,6 (NCH₂CH₂CH₂O) 43,5 (ArNCH₂CH₂N); 57,2 (ArNCH₂CH₂N); 53,3 (NCH₂CH₂CH₂O); 66,7 (NCH₂CH₂CH₂O); 98,1 (Ar-2'-CH); 100,9 (OCH₂O); 105,7 (Ar-5'-CH); 107,7 (Ar-6'-CH); 109,4 (Ar-4"-CH) 141,6 (Ar-4'-C); 148,0 (Ar-3'-C); 154,1 (Ar-1-C-O); 157,5 (Ar-3" e 5"-2CH); 161,5 (Ar-1"-C-N).

20

Exemplo 3

Preparação dos derivados 1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4(4-w-substituinte-fenil)hexaidro-1-pirazinil] etano

25

Procedimento geral

Em um balão de 15 mL contendo uma mistura de 0,103 g do mesilato 2-(3,4-metilenodioxofenil)-1-il-etanoíla (0,42 mmol), 0,074 g de carbonato de lítio (1,00 mmol) em acetonitrila (6 mL), foram adicionados 1,20 mmol de fenilpiperazina. A mistura permaneceu em refluxo por 24 horas sob agitação

30

vigorosa e atmosfera de nitrogênio. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio fornecendo os

5 compostos objetivados.

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)etano

Sólido branco 0,112 g (92%), R_f = 0,57 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 85-86°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,71 (m, 8H, ArCH₂CH₂N (4H) e
 10 ArNCH₂CH₂N (4H)) 3,17 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,91 (s, 2H, OCH₂O); 6,65 (d, J² = 7,70 Hz, J³ = 1,84, 1H, Ar-H-6'); 6,70 (m, J³ = 1,84, 1H, Ar-H-2'); 6,75 (d, J² = 7,70 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, N-Ar-H-4''); 6,92 (m, N-Ar-H-2'' e 6''); 7,25 (m, N-Ar-H-3'' e 5'').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 32,1 (NCH₂CH₂Ar); 48,9 (ArNCH₂CH₂N);
 15 53,0 (ArNCH₂CH₂N); 60,4 (NCH₂CH₂Ar); 100,6 (OCH₂O); 106,0 (Ar-2'-CH); 107,7 (Ar-5'-CH); 115,8 (Ar-2'' e 6''- 2CH); 119,5 (Ar-4''-CH); 128,9 (Ar-3'' e 5''- 2CH); 121,3 (Ar-6'-CH); 128,8 (Ar-3'' e 5''- 2CH); 135,6 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 151,0 (Ar-1''-C-N).

20 **1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]etano**

Sólido branco, 0,124 g (90%), R_f = 0,48 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 89-90°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (m, 8H, ArCH₂CH₂N (4H) e
 25 ArNCH₂CH₂N (4H)) 3,16 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,91 (s, 2H, OCH₂O); 6,67 (d, J² = 7,87 Hz, J³ = 1,83, 1H, Ar-H-6'); 6,73 (bd, 1H, Ar-H-2'); 6,76 (bd, 1H, Ar-H-5'); 6,88 (m, 2H, N-Ar-H-2'', e 6''); 6,98 (m, 2H, N-Ar-H-3'' e 5'').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 33,1 (NCH₂CH₂Ar); 48,9 (ArNCH₂CH₂N);
 53,0 (ArNCH₂CH₂N); 60,4 (NCH₂CH₂Ar); 100,6 (OCH₂O); 108,0 (Ar-2'-CH);
 30 109,0 (Ar-5'-CH); 115,3 (Ar-3'' e 5''- 2CH); 117,7 (Ar-2'' e 6''- 2CH); 121,3 (Ar-6'-

$\underline{\text{CH}}$); 133,7 (Ar-1'- $\underline{\text{C}}$); 145,7 (Ar-4'- $\underline{\text{C}}$); 147,4 (Ar-3'- $\underline{\text{C}}$); 147,8 (Ar-1''- $\underline{\text{C-N}}$); 156,6 (Ar-4''- $\underline{\text{C-F}}$); 159,4 (Ar-4''- $\underline{\text{C-F}}$).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-

pirazinil]etano

Sólido branco, 0,132 (91%), Rf = 0,50 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 94-95°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (m, 8H, ArCH₂CH₂N (4H) e ArNCH₂CH₂N (4H)); 3,17 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,91 (s, 2H, OCH₂O); 6,65 (d, $J^2 = 7,69$ Hz, $J^3 = 1,83$, 1H, Ar-H-6'); 6,70 (m, $J^3 = 1,83$, 1H, Ar-H-2'); 6,75 (d, $J^2 = 7,69$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 2H, N-Ar-H-2'', e 6''); 7,19 (m, 2H, N-Ar-H-3'' e 5'').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 33,1 (NCH₂CH₂Ar); 48,9 (ArNCH₂CH₂N); 52,9 (ArNCH₂CH₂N); 60,4 (NCH₂CH₂Ar); 100,6 (OCH₂O); 108,0 (Ar-2'-CH); 108,7 (Ar-5'-CH); 117,0 (Ar-2'' e 6''-2CH); 121,2 (Ar-6'-CH); 124,2 (Ar-4''-C-Cl); 128,7 (Ar-3'' e 5''-2CH); 133,7 (Ar-1'-C); 145,6 (Ar-4'-C); 147,4 (Ar-3'-C); 149,7 (Ar-1''-C-N).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-metóxfenil)hexaidro-1-

pirazinil]etano

Sólido branco, 0,140 g (98%), Rf = 0,55 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 90-92°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,71 (m, 8H, ArCH₂CH₂N (4H) e ArNCH₂CH₂N (4H)); 3,14 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 5,91 (s, 2H, OCH₂O); 6,65 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, $J^3 = 2,02$, 1H, Ar-H-6'); 6,68 (m, $J^3 = 2,02$, 1H, Ar-H-2'); 6,75 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,86 (d, $J^2 = 7,51$ Hz, 1H, N-Ar-H-6''); 6,98 (m, 3H, N-Ar-H-3'', 4'' e 5'').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 33,1 (NCH₂CH₂Ar); 50,4 (ArNCH₂CH₂N); 53,2 (ArNCH₂CH₂N); 55,2 (Ar-2''-C-OCH₃); 60,6 (NCH₂CH₂Ar); 100,6 (OCH₂O); 108,0 (Ar-2'-CH); 109,0 (Ar-5'-CH); 111,0 (Ar-3''-CH); 118,0 (Ar-6''-CH); 120,8 (Ar-5''-CH); 121,2 (Ar-6'-CH); 122,7 (Ar-4''-CH); 133,9 (Ar-1'-C); 141,1 (Ar-1''-C-N); 145,6 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 152,1 (Ar-2''-C-OCH₃).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]etano

Sólido branco, 0,126 g (88%), R_f = 0,44 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 112-
5 113°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,71 (m, 8H, ArCH₂CH₂N (4H) e ArNCH₂CH₂N (4H)); 3,14 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 5,91 (s, 2H, OCH₂O); 6,65 (d, J² = 7,88 Hz, J³ = 2,02, 1H, Ar-H-6'); 6,68 (m, J³ = 2,02, 1H, Ar-H-2'); 6,75 (d, J² = 7,88 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,84 (m, 2H, N-Ar-H-2", e 6");
10 6,92 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 33,1 (NCH₂CH₂Ar); 50,4 (ArNCH₂CH₂N); 53,1 (ArNCH₂CH₂N); 55,3 (Ar-4"-C-OCH₃); 60,4 (NCH₂CH₂Ar); 100,6 (OCH₂O); 108,0 (Ar-2'-CH); 108,9 (Ar-5'-CH); 114,2 (Ar-3" e 5"-2CH); 117,9 (Ar-2" e 6"-2CH); 121,2 (Ar-6'-CH); 133,8 (Ar-1'-C); 145,5 (Ar-4'-C e Ar-1"-C-N); 147,3 (Ar-3'-C);
15 153,6 (Ar-4"-C-OCH₃).

Exemplo 4

Preparação dos derivados 1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4(4-w-substituinte-fenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Procedimento geral

Em um balão de 15 mL contendo uma mistura de 0,129 g do mesilato 2-(3,4-metilenodioxofenil)-1-il-etanoíla (0,50 mMol), 0,074 g de carbonato de
25 lítio (1,00 mMol) em acetonitrila (6 mL), foram adicionados 1,50 mMol de fenilpiperazina. A mistura permaneceu em refluxo por 24 horas sob agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de
30 sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio fornecendo os compostos objetivados.

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)propano

Líquido amarelo 0,158 g, (98%), R_f = 0,46 (CHCl₃:EtOH 5%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N) 2,40 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,56 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,59 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,20 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,63 (dd, J² = 7,82 Hz, J³ = 1,70, 1H, Ar- H-6'); 6,69 (d, J³ = 1,70 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,72 (d, J² = 7,82 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,87 (m, 3H, N-Ar-H-2", 4" e 6"); 7,25 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 28,5 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 33,1 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 48,8 (ArNCH₂CH₂N); 53,1 (ArNCH₂CH₂N); 57,5 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 100,4 (OCH₂O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 115,7 (Ar-2" e 6"- 2CH); 119,5 (Ar-6'-CH); 120,7 (Ar-4'-CH); 128,8 (Ar-3" e 5"- 2CH); 135,6 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 151,0 (Ar-1"-C-N).

15 **1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano**

Líquido amarelo, 0,168 g (98%), R_f = 0,45 (CHCl₃:EtOH 5%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,81 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N) 2,41 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,57 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,59 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,13 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,64 (dd, J² = 7,88 Hz, J³ = 1,65, 1H, Ar- H-6'); 6,70 (d, J³ = 1,65 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,73 (d, J² = 7,88 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,87 (m, 2H, N-Ar-H-2", e 6"); 6,96 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 28,5 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 33,1 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 49,9 (ArNCH₂CH₂N); 52,9 (ArNCH₂CH₂N); 57,5 (NCH₂CH₂CH₂Ar); 100,5 (OCH₂O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 115,4 (Ar-3" e 5"- 2CH); 117,4 (Ar-2" e 6"- 2CH); 120,8 (Ar-6'-CH); 135,6 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 147,7 (Ar-1"-C-N); 154,5 (Ar-4"-C-F); 159,2 (Ar-4"-C-F).

30 **1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]propano**

Sólido branco, 0,167g (93%), R_f = 0,50 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 72-74°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,79 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,39 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,59 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,15 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,91 (s, 2H, OCH_2O); 6,63 (dd, $J^2 = 7,88$ Hz, $J^3 = 1,65$, 1H, Ar- H-6'); 6,69 (d, $J^3 = 1,65$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,73 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 2H, N-Ar-H-2", e 6"); 7,18 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 33,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 49,0 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 52,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 57,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,4 (OCH_2O); 107,9 (Ar-2'-CH); 108,7 (Ar-5'-CH); 117,0 (Ar-2" e 6"- 2CH); 120,9 (Ar-6'-CH); 124,2 (Ar-4"-C-Cl); 128,7 (Ar-3" e 5"-2CH); 135,7 (Ar-1'-C); 145,4 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 149,8 (Ar-1"-C-N).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(2-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Líquido amarelo claro, 0,131 g (97%), $R_f = 0,55$ (CHCl_3 :EtOH 5%),

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,83 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,44 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,59 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,67 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,12 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 5,91 (s, 2H, OCH_2O); 6,64 (d, $J^2 = 7,78$ Hz, $J^3 = 1,64$, 1H, Ar- H-6'); 6,70 (m, 1H, Ar-H-2'); 6,73 (d, $J^2 = 7,78$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,86 (d, $J^2 = 7,51$ Hz 1H, N-Ar-H-6"); 6,97 (m, 2H, N-Ar-H-3", 4" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 33,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 50,3 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,2 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55,1 (Ar-4"-C- OCH_3); 57,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 111,0 (Ar-3"-CH) 118,0 (Ar-6"-CH); 120,8 (Ar-5" e Ar-6'-2CH); 122,6 (Ar-4"-CH); 135,7 (Ar-1'-C); 141,1(Ar-1"-C-N); 145,3 (Ar-4'-C) 147,3 (Ar-3'-C); 152,0 (Ar-2"-C- OCH_3).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Sólido amarelo claro, 0,168 g (95%), $R_f = 0,41$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 71-73°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,40 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58 (m, 6H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2H) e $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, (4H)); 3,09 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 5,91 (s, 2H, OCH_2O); 6,63 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, 1H, Ar- H-6'); 6,68 (m, 1H, Ar-H-2'); 6,72 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 2H, N-Ar-H-2", e 6"); 6,90 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 33,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 50,4 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,2 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55,4 (Ar-4"-C- OCH_3); 57,6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,9 (Ar-2'-CH); 108,7 (Ar-5'-CH); 114,2 (Ar-3" e 5"- 2CH); 117,9 (Ar-2" e 6"-2CH); 120,9 (Ar-6'-CH); 135,8 (Ar-1'-C); 145,6 (Ar-4'-C e Ar-1"-C); 147,3 (Ar-3'-C); 153,6 (Ar-4"-C- OCH_3).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-3-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]propano

Líquido amarelado 0,160 g (98%), $R_f = 0,35$ (CHCl_3 :EtOH 5%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,80 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,40 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ e 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,09 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,46 (m, 1H, N-Ar-H-4") 6,63 (dd, $J^2 = 7,88$ Hz, $J^3 = 2,20$, 1H, Ar- H-6'); 6,68 (d, $J^3 = 2,20$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,72 (d, $J^2 = 7,88$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 8,29 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 33,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 57,2 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 43,5 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 57,5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 115,7 (Ar-2" e 6"- 2CH); 120,5 (Ar-6'-CH); 120,7 (Ar-4"-CH); 128,8 (Ar-3" e 5"- 2CH); 135,6 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 151,0 (Ar-1"-C-N).

Exemplo 5

Preparação dos derivados 1-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4(4-w-substituinte-fenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Procedimento geral

Em um balão de 15 mL contendo uma mistura de 0,123 g do mesilato de 3-(3,4-metilenodioxofenil)-1-il-propanoíla (0,45 mmol), 0,074 g de carbonato de lítio (1,00 mmol) em acetonitrila (6 mL), foram adicionados 1,30 mmol de fenilpiperazina. A mistura permaneceu em refluxo por 24 horas sob agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio. Ao final deste tempo a solução foi concentrada em evaporador rotatório, solubilizada em diclorometano e misturada a gel de sílica. O material foi cromatografado em coluna de gel de sílica eluída com diclorometano, seguido de clorofórmio fornecendo os compostos objetivados.

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-(4-fenilexaidro-1-pirazinil)butano

Sólido bege, 0,142 g (93%), $R_f = 0,47$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 53-54°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,59 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,39 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,20 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,62 (dd, $J^2 = 7,87$ Hz, $J^3 = 1,65$ Hz, 1H, Ar-H-6'); 6,67 (d, $J^3 = 1,65$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,72 (d, $J^2 = 7,87$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 1H, Ar-H-4"); 6,93 (m, 2H, N-Ar-H-2", e 6"); 7,27 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 29,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 35,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 48,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,1 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 115,8 (Ar-2" e 6"- 2CH); 119,4 (Ar-6'-CH); 120,7 (Ar-4"-CH); 128,8 (Ar-3" e 5"- 2CH); 136,0 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 151,1 (Ar-1"-C-N).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-fluorofenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Sólido amarelado, 0,157 g, (98%), $R_f = 0,44$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 53-54°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,57 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,39 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 6H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (2H) e $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, (4H)); 3,11 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,61 (dd, $J^2 = 7,87$ Hz, $J^3 = 1,65$, 1H, Ar- H-6'); 6,67 (d, $J^3 = 1,65$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,72 (d, $J^2 = 7,87$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,85 (m, 3H, N-Ar-H-2", e 6"); 6,95 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$) 29,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 35,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 49,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53,1 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 115,2 (Ar-3" e 5"- 2CH); 117,4 (Ar-2" e 6"- 2CH); 120,9 (Ar-6'-CH); 136,1 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 147,8 (Ar-1"-C-N); 154,5 (Ar-4"-C-F); 159,3 (Ar-4"-C-F).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-clorofenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Sólido amarelado, 0,145 g (87%), $R_f = 0,52$ (CHCl_3 :EtOH 5%), p.f.: 95-96 °C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,57 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$) 2,38 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,53 (m, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,14 (m, 4H, $\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5,90 (s, 2H, OCH_2O); 6,60 (dd, $J^2 = 7,78$ Hz, $J^3 = 1,65$, 1H, Ar- H-6'); 6,66 (d, $J^3 = 1,65$ Hz 1H, Ar-H-2'); 6,71 (d, $J^2 = 7,78$ Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,81 (m, 3H, N-Ar-H-2", e 6"); 7,18 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 26,1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$) 29,4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 35,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 48,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 52,9 ($\text{ArNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58,3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 100,5 (OCH_2O); 107,9 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 116,9 (Ar-2" e 6"- 2CH); 120,9 (Ar-6'-CH); 124,2 (Ar-4"-C-Cl); 128,7 (Ar-3" e 5"-2CH); 136,0 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 149,7 (Ar-1"-C-N).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(4-metóxifenil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Sólido bege claro, 0,139 (84%), Rf = 0,40 (CHCl₃:EtOH 5%), p.f.: 76-77 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (m, 4H, ArCH₂CH₂CH₂CH₂N) 2,39 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,55 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂N); 2,58 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,08 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,60 (dd, J² = 7,78 Hz, J³ = 1,55 Hz, 1H, Ar-H-6'); 6,66 (d, J³ = 1,55 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,71 (d, J² = 7,78 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,82 (m, 3H, N-Ar-H-2", e 6"); 6,89 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,2 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar) 29,4 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 35,3 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 50,4 (ArNCH₂CH₂N); 53,2 (ArNCH₂CH₂N); 55,4 (Ar-4"-C-OCH₃); 58,3 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 100,5 (OCH₂O); 107,8 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 114,2 (Ar-3" e 5"-2CH); 117,9 (Ar-2" e 6"-2CH); 120,8 (Ar-6'-CH); 136,1 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C) 145,5 (Ar-1"-C); 147,3 (Ar-3'-C); 153,5 (Ar-4"-C-OCH₃).

1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-4-[4-(2-pirimidinil)hexaidro-1-pirazinil]butano

Líquido amarelado, 0,113 g (74%), Rf = 0,36 (CHCl₃:EtOH 5%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (m, 4H, ArCH₂CH₂CH₂CH₂N) 2,39 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2,56 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂CH₂N); 2,50 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 3,52 (m, 4H, ArNCH₂CH₂N); 5,90 (s, 2H, OCH₂O); 6,60 (dd, J² = 7,78 Hz, J³ = 1,55 Hz, 1H, Ar-H-6'); 6,67 (d, J³ = 1,55 Hz 1H, Ar-H-2'); 6,70 (d, J² = 7,78 Hz, 1H, Ar-H-5'); 6,46 (m, 1H, Ar-H-4"); 8,27 (m, 2H, N-Ar-H-3" e 5").

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,1 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar) 29,4 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 35,3 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 57,9 (ArNCH₂CH₂N); 45,3 (ArNCH₂CH₂N); 56,3 (NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar); 100,5 (OCH₂O); 107,9 (Ar-2'-CH); 108,6 (Ar-5'-CH); 109,4 (Ar-4"-C-H); 120,9 (Ar-6'-CH); 136,0 (Ar-1'-C); 145,3 (Ar-4'-C); 147,3 (Ar-3'-C); 157,7 (Ar-3" e 5"-2CH); 161,7 (Ar-1"-C);

Os compostos acima elencados, escolhidos aleatoriamente, foram analisados por H¹-RMN e ¹³C-RMN.

Os compostos de fórmula (I) foram caracterizados espectroscopicamente e avaliados farmacologicamente em estudos funcionais em órgãos isolados (*in vitro*) e em ensaios pré-clínicos, através de inúmeros ensaios, os quais estão descritos abaixo em detalhes.

5

Metodologias utilizadas para os bioensaios

Ensaio de contração isométrica *in vitro*

Ensaio da vasoconstrição em aorta de rato induzida por norepinefrina

10 Segmentos de aorta com endotélio (3 mm), retirada de ratos machos jovens (250-300 g), foram colocados em cubas contendo solução fisiológica (NaCl 122 mM, KCl 5 mM, NaHCO₃ 15 mM, glucose 11.5 mM, MgCl₂ 1.2 mM, CaCl₂ 1.25 mM e KH₂PO₄ 1.2 mM), mantidos à 37°C sob aeração com uma mistura de 95% de O₂ e 5% de CO₂, e submetidos à uma pré-carga de 5 mN
15 por 60 minutos. Durante este período, eventuais ajustes de tensão foram realizados até estabilização em 0,5 g, sempre com renovação da solução fisiológica. Em seguida, vasoconstrições foram induzidas por solução de KCl 60 mM, em cada anel, para verificar a viabilidade do órgão no experimento do dia. A preparação foi submetida à contração com norepinefrina (5×10^{-5} M) e, então
20 os anéis foram lavados até atingir a linha basal (0% de vasoconstrição). O procedimento foi repetido até obtenção de uma curva constante. Em seguida, uma curva, utilizando concentrações crescentes de norepinefrina (3×10^{-8} – 5×10^{-5} M), foi realizada para cada anel, como controle positivo. Os segmentos foram lavados até atingir a linha basal (0% de vasoconstrição) e incubados com
25 os compostos-teste, individualmente, por 30 minutos. Uma segunda curva de norepinefrina foi realizada e os dados obtidos comparados à primeira curva controle. Os resultados foram analisados pelo programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Os anéis de aorta foram utilizados uma única vez para cada composto.

30

Ensaio da vasoconstrição em aorta de coelho induzida por fenilefrina

Anéis de aorta retirada de coelhos machos jovens (1500-1700 g) foram tensionadas a 2 g (20 mN) e mantidas em solução de Krebs, contendo hepes 10 mM, por 30 minutos, sob aeração contínua. Durante este período, eventuais ajustes de tensão foram realizados até estabilização em 2 g, sempre com renovação da solução de Krebs. Em seguida, vasoconstrições foram induzidas por solução de KCl 60 mM, em cada anel, para verificar a viabilidade do órgão no experimento do dia. A preparação foi submetida à contração com fenilefrina (5×10^{-5} M) e, então os anéis foram lavados até atingir a linha basal (0% de vasoconstrição). O procedimento foi repetido até obtenção de uma curva constante. Em seguida, uma curva, utilizando concentrações crescentes de fenilefrina (5×10^{-9} – 5×10^{-4} M), foi realizada para cada anel, como controle positivo. Os anéis foram lavados até atingir a linha basal (0% de vasoconstrição) e incubados com os compostos-teste, individualmente, por 30 minutos. Uma segunda curva de fenilefrina foi realizada e os dados obtidos comparados à primeira curva controle. Os resultados foram analisados no programa one-way ANOVA do Microcal Origin 4.1. Os anéis de aorta foram utilizados uma única vez para cada composto.

Face ao relevante perfil anti-adrenérgico evidenciado para o novo derivado 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]etano (LASSBio 772) em ensaios de vasoconstrição em aorta torácica de coelho induzida por fenilefrina, este foi avaliado farmacologicamente quanto à afinidade em estudos de “binding”, através do ensaio em glândula salivar, seletivo para subtipos α_{1A} , e fígado de rato, seletivo para subtipos α_{1B} , utilizando-se [3 H]prazosina como ligante.

Ensaio de binding *in vitro* – tecidos homogenizados

Ensaio de binding (*in vitro*) em glândula salivar e em fígado de rato

A potência do composto selecionado, 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]etano (LASSBio 772), foi determinada através do método de ensaio baseado no uso de microplacas de 96 cavidades MultiScreen-PH 96 (Millipore), com volume final de 200 μ L, no qual um papel

filtro de fosfocelulose foi colocado em cada cavidade inferior seguindo a ligação do substrato carregado positivamente depois da etapa de lavagem/filtração.

As concentrações do composto-teste, LASSBio 772, para obtenção das curvas de competição variaram de 3 pM a 100 nM. Então, 0,1 µg de proteínas de membrana expressando o subtipo α_{1A} (glândula salivar) ou α_{1B} (fígado) de rato foram adicionadas em 50 mM de solução tampão Tris-HCl (pH 7,5) cada cavidade da microplaca. Após 60 minutos em incubação a 22°C, a reação foi finalizada por filtração rápida através de filtros de fibra de vidro (Packard Instruments Co., Meriden, CT). Os filtros foram rinsados 3 vezes com 3 mL de solução tampão resfriada em banho de gelo. Os níveis de radioatividade foram determinados utilizando um contador de cintilação líquida no instrumento de Top-Count. As curvas de competição foram analisadas com o uso da capacidade de superposição de curvas do programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Os tecidos de rato (glândula salivar, fígado) após homogenizados, centrifugado, ressuspendido e recentrifugado, foram incubados com [3 H]prazosina (0,06 nM), em 50 mM de solução tampão Tris-HCl (pH 7,5) cada cavidade da microplaca. Após 60 minutos em incubação a 22°C, a reação foi finalizada por filtração rápida (cell Harvester Brandel, Gaithersburg, MD) através de filtros de fibra de vidro e os filtros foram rinsados 3 vezes com 3 mL de solução tampão resfriada em banho de gelo. Os níveis de radioatividade foram determinados utilizando um contador de cintilação líquida no instrumento de Top-Count. As curvas de competição foram analisadas com o uso da capacidade de superposição de curvas do programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Os resultados são expressos como o percentual do controle da afinidade específica na presença de LASSBio 772.

Para o subtipo α_{1A} utilizou-se 0,06 nM [3 H]prazosina como ligante (referência - WB 4101 - IC₅₀ 0,60 nM); para o subtipo α_{1B} utilizou-se 0,06 nM [3 H]prazosina como ligante (referência - espiperona - IC₅₀ 2,0 nM) e 0,10 nM [3 H]prazosina como ligante (referência - prazosina – 0,10 nM) (Michel *et al*, *Br. J. Pharmacol.*, 98, 883-889, 1989).

Os resultados farmacológicos apresentados revelam que LASSBio 772 possui alta afinidade frente ao subtipo α_{1A} , com K_i 0,14 nM, similar ao agente terapêutico tamsulosina (Flomax®, Boehringer Ingelheim), cujo valor de K_i corresponde a 0,13 nM (Kuo *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 2263-2275, 2000) e por isso tem sido utilizado para alívio dos sintomas obstrutivos da hiperplasia benigna prostática (HBP) com características urosseletivas. Desta forma, identificamos em LASSBio 772, a habilidade em antagonizar os receptores α_{1A} , mostrando-se útil para o tratamento da HBP e para o relaxamento do tecido do trato urinário inferior em mamíferos, preferencialmente humanos.

Os resultados obtidos revelaram significativa potência inibitória de LASSBio-772 para o subtipo α_{1A} , com IC_{50} 0,26 nM (referência - WB 4101 - IC_{50} 0,60 nM) e relevante menor atividade antagonista para o subtipo α_{1B} , com IC_{50} 450,00 nM (referência – prazosina 0,10 nM). Estes dados demonstram a relevante seletividade para o subtipo α_{1A} , cujo índice de seletividade (I.S. α_{1B}/α_{1A}) frente ao subtipo α_{1B} é de 1730 vezes, corroborando as propriedades antagonistas para uso terapêutico da HBP.

Adicionalmente, considerando a Tamsulosina, este evidencia índice de seletividade (I.S. α_{1B}/α_{1A}) ca. 14, valor 123,5 vezes menor que LASSBio 772, reforçando suas propriedades seletivas ao subtipo de adrenoceptor α_{1A} , envolvido na fisiopatologia dos sintomas do trato urinário inferior.

Ainda neste contexto, a tamsulosina (Flomax®, Boehringer Ingelheim) e a prazosina (Minipress®, Pfizer) exibem perfis hemodinâmicos semelhantes em coelhos e ratos, ambos tendo acentuado efeito hipotensor, o qual parece estar relacionado ao antagonismo do adrenoceptor α_{1B} . Entretanto, clinicamente, a tamsulosina parece não reproduzir os incômodos efeitos adversos associados ao antagonista quinazolinico prazosina (Hieble *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 373, 51-62, 1999), o que alguns autores sugerem estar relacionado à sua formulação (Blue *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 120, 107P.1997, Bock & Patane, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 35, 221-230, 2000).

Determinação da potência antagonista (pK_B) de LASSBio 772 sobre a vasoconstrição em aorta torácica de coelho e de rato.

Tendo em vista a significativa atividade antagonista de 30 μ M de LASSBio-772 frente às vasoconstrições induzidas por 5×10^{-4} M de fenilefrina, decidiu-se determinar a potência antagonista aparente (pK_B) para este derivado em aorta torácica de coelho e de rato.

Neste sentido, experimentos em coelhos indicaram, em resultados preliminares, que o derivado LASSBio-772 apresenta potência antagonista aparente em torno 7,85 (14,1 nM), resultado este obtido pela média das potências de 18 experimentos, em concentrações que variaram de 3 nM a 300 nM, com um mínimo de 3 experimentos por concentração, utilizando a equação de Schild, descrita abaixo.

$$pK_B = \text{Log} (cr-1) - \text{Log} B,$$

onde:

cr é a razão entre as concentrações de fenilefrina na presença e ausência do antagonista; e

B é a concentração do antagonista.

Particularmente para o derivado 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-metóxfenil)hexaidro-1-pirazinil]etano (LASSBio 772), os resultados obtidos apresentaram significativa atividade antiadrenérgica, com pK_B aparente 7,85 (K_B $6,3 \pm 0,10$ nM - aorta de coelho - subtipos α_{1A} e α_{1B} .) e pK_B 10,88 (0,013 nM \pm 0,08 - aorta de rato). Este resultado de potência antagonista do derivado LASSBio 772 corrobora com o elevado perfil anti-adrenérgico evidenciado nos estudos de binding.

Comparação de LASSBio 772 (pK_B = 10,86 (0,014 nM)) com o antagonista α_{1D} seletivo BMY 7378 (pK_B = 8,22 (6,025 nM)), descrito na patente US 6326372, incorporada aqui por referência, revela que a afinidade de LASSBio 772 é, no mínimo, 430 vezes maior para o mesmo subtipo de receptor

adrenérgico, revelando o elevado perfil antagonista de LASSBio 772 para este subtipo de receptor.

Com relação ao potencial antagonista considerando o adrenoceptor α_{1D} , expressado funcionalmente em aorta de rato, LASSBio-772 apresentou
5 alta afinidade por este subtipo de receptor, com $pK_B = 10,86$ (0,014 nM), apresentando potência antagonista semelhante à tamsulosina, cujo $pK_B = 10,76$ (0,018 nM) (Kuo *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 2263-2275, 2000).

Estes resultados farmacológicos, obtidos via bioensaios de "binding" e
10 bioensaios funcionais, comprovam o planejamento racional dos compostos de fórmula (I), particularmente o derivado LASSBio 772, o qual apresenta perfil antagonista seletivo para α_{1A}/α_{1D} , não atuando nos subtipos α_{1B} , subtipos estes que são os principais subtipos AR envolvidos na regulação pressórica em humanos a partir dos 60 anos, cujo antagonismo está relacionado aos efeitos
15 hipotensores indesejáveis (Rudner, *et al.*, *Circulation*, 100, 2336-2343, 1999). Neste sentido, o perfil antagonista α_{1A}/α_{1D} -seletivo exibido pelo derivado LASSBio 772 está em concordância com os estudos da literatura que sugerem o desenvolvimento de antagonistas seletivos α_{1A}/α_{1D} , os quais efetivamente aliviarão ambos os sintomas obstrutivos e irritantes da HBP, mecanismo de
20 ação possivelmente associado ao perfil farmacológico da tamsulosina (Michelotti *et al.* *Pharmacol. Ther.*, 88, 281-309, 2000).

Ensaio de seletividade frente a bioreceptores acoplado à proteína G - β -adrenérgico (β_2), colinérgicos muscarínicos e histaminérgicos (H_1)

25

Determinação da potência inibitória (IC_{50}) de LASSBio 772 sobre a vasoconstrição em traquéia de cobaio (Guinea Pig)

Cobaio albinos de ambos os sexos, pesando entre 400 e 600g foram
30 utilizadas nesse experimento. Os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e posterior exsanguinação. Em seguida, suas traquéias foram

extraídas, mantidas em solução fisiológica de Krebs-Henseleit adicionada de indometacina 5 μ M e oxigenadas com mistura carbogênica (95% O₂ e 5% CO₂), procedendo-se a remoção do tecido conectivo e adiposo aderido. Dessas traquéias foram obtidos segmentos com 4-6 anéis, que são seccionados no lado oposto da musculatura lisa, originando os “strips” (tiras) utilizados no ensaio de contrações (ARAKIDA *et al.*, J. Pharmacol. Exper. Therap., 287: 633-639,1998).

Esses strips foram adaptados em cubas de vidro de 1,0 mL contendo solução nutritiva e aeração contínua com mistura carbogênica. As cubas são mantidas em um banho (Ugo Basile 4050) à temperatura constante de $37 \pm 0,5^{\circ}$ C, mimetizando assim as condições fisiológicas *in vitro*. Os strips de traquéia foram conectados a transdutores de força isométricos (Ugo Basile 7011-4), submetidos a uma tensão de 1g e mantidos em repouso por 1 hora, com troca de solução em intervalos de 15 minutos, para obter-se o equilíbrio à essa tensão.

Após esse período, o órgão é tratado com agonistas que irão induzir contrações. Essas serão transduzidas, amplificadas e registradas em um registrador potenciométrico (Linear Records 1201). A viabilidade do tecido foi avaliada pela indução da contração com histamina 100 μ M ou com carbacol 10 μ M. Os agonistas utilizados no estudo de seletividade do composto LASSBio 772 foram a histamina 100 μ M, o salbutamol (10^{-10} - $3,3 \times 10^{-5}$ M) e o carbacol (10 μ M).

Na realização dos ensaios com o composto LASSBio 772, obteve-se inicialmente a curva controle com o agonista em questão. Logo após, foram obtidas as curvas do agonista com o veículo (DMSO), e com o composto LASSBio 772. A preparação foi incubada com o composto e o veículo por 30 minutos, e logo após tiveram a contração induzida pelo agonista.

As preparações de traquéia foram utilizadas apenas no dia da extração, com uma durabilidade de cerca de 12 horas. Ao final de cada experimento, as traquéias foram contraídas com o agonista em questão, para avaliar se os tecidos ainda se mantinham viáveis.

As respostas foram expressas em % de contração, considerando-se 100% de contração aquela obtida com o agonista na presença do veículo. Os volumes administrados nas cubas não excederam 0,1% do volume total.

O composto LASSBio 772 foi avaliado na concentração de 30 μM quanto a sua capacidade de relaxamento frente às contrações induzidas por carbacol, agonista colinérgico muscarínico, na concentração de 10 μM . Nestes experimentos o composto não foi capaz de inibir significativamente as contrações ($n= 3$, % de Contração = $122,1 \pm 8,6$).

Em outro experimento o composto foi avaliado quanto à sua capacidade de inibir o relaxamento produzido pelo salbutamol (10^{-10} - $3,3 \times 10^{-5}$ M), agonista adrenérgico β_2 , em strips de traquéia de cobaia pré-contraídas com carbacol (10 μM). Neste experimento o composto também não foi capaz de inibir significativamente o efeito relaxante do salbutamol ($n= 4$).

Entretanto, na avaliação deste composto frente às contrações induzidas por histamina (100 μM), agonista dos receptores H_1 , o composto LASSBio 772 (3 nM – 30 μM), foi capaz de inibir significativamente as contrações, apresentando uma $IC_{50} = 309$ nM (IC_{50} = concentração capaz de inibir 50% do efeito).

Esses resultados corroboram com o bom perfil de seletividade antagonista α -adrenérgica, dissociada de efeitos em outros receptores, para o composto LASSBio 772, tendo em vista que ele não apresentou qualquer atividade frente aos receptores colinérgicos muscarínicos e/ou β_2 adrenérgicos. Apesar do efeito observado frente aos receptores H_1 , é válido ressaltar que na avaliação antagonista α -adrenérgica obteve-se IC_{50} 0,26 nM, enquanto que em relação ao seu efeito anti-histaminérgico H_1 obteve-se uma IC_{50} de 309 nM, o que confere uma razão de seletividade de cerca de 1000 vezes para o efeito antagonista α -adrenérgica em relação ao efeito antagonista H_1 .

Ensaio de binding (*in vitro*) em tecidos prostáticos de humanos

30 Ensaios de *binding* de [^3H]-prazosin:

As preparações membranares prostáticas de humanos são obtidas de acordo com protocolo descrito por Wong e colaboradores (*J. Med. Chem.*, 41, 2643-2650, 1998) e Muramatsu e colaboradores (*Br. J. Urol.*, 74, 572-578, 1994). Para o experimento (150 µg proteína/tubo) utiliza-se [³H]-prazosin 0,3 nM na presença e ausência dos fármacos (0,1 – 100 µM), incubados por 45 min em meio contendo Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM (pH 7.4) à 25 °C. A reação é terminada pela adição de tampão gelado (4 x 5 ml), seguida de filtração à vácuo em filtros de fibra de vidro (GF/C), e a ligação não-específica definida pela adição de prazosina frio (1 µM). A radioatividade retida no filtro é determinada através de espectroscopia de cintilação líquida. A dosagem de proteína segue o método descrito por Lowry e cols. (1951). No caso de haver um antagonismo nestes receptores a adição de concentrações crescentes dos fármacos desloca a ligação específica do [³H]-prazosin ao receptor α -adrenérgico, a partir do qual calcula-se a potência inibitória através da IC₅₀ (concentração do fármaco que inibe em 50% a ligação específica).

Os resultados preliminares demonstraram alta afinidade de LASSBio 772 pelo tecido prostático com potencia antagonista, pK_B, 9,30 (0,5 nM), corroborando sua potencial utilização como antagonista dos sintomas obstrutivos prostáticos modulados pelo subtipo α_{1A} . Comparações das afinidades em modelos similares com Tamsulosina (pK_B, 9,68 (0,2 nM), KMD-3213 (pK_B, 9, 45 (0,35 nM) e Prazosina (pK_B, 8, 84 (1,45 nM) (Motiyama *et al.* Eur. J. Phar., 331: 39-42, 1997) corroboram a utilização de LASSBio 772 no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior como a Hiperplasia Benigna da Próstata.

Análise Estatística

Todos os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste “t” de Student para um nível de significância de *p<0,05. Os resultados foram expressos em média ± erro padrão da média utilizando-se o programa Sigma Stat versão 1.0.

Os valores de IC_{50} foram obtidos através da regressão não linear sigmoidal empregando-se o programa Microcal Origin 4.1.

Determinação do IC_{50} : Os valores de IC_{50} (concentração responsável pela metade do efeito de inibição máxima controlada por ligante específico) e os coeficientes de Hill (n_H) foram determinadas através da análise de regressão não-linear das curvas de competição usando a curva de superposição da equação de Hill. Dados experimentais foram analisados pelo programa de computador GraphPad Prism.

Cálculo de K_i : As constantes de inibição (K_i) foram calculadas pela equação de Cheng Prusoff, mostrada abaixo:

$$(K_i = IC_{50}/(1+L/K_D))$$

onde:

L= concentração do radioligante utilizado no ensaio

K_D = afinidade do radioligante pelo receptor

Seguindo o método acima descrito, um composto representativo da fórmula (I) da invenção, LASSBio 772, mostrou atividade anti-adrenérgica significativa para os subtipos α_{1A} e α_{1D} , sendo com índice de seletividade frente ao subtipo α_{1B} de, no mínimo, 1700 para o subtipo α_{1A} e 10000 para o subtipo α_{1D} .

Os resultados obtidos foram reunidos na tabela I a seguir.

TABELA 1 – Dados farmacológicos de potência e afinidade de LASSBio-772 a partir de estudos funcionais e “binding” utilizando α -adrenoceptores nativos

Estudos funcionais	pK_B	K_B (nM)	[95% C. I.]	<i>n</i>
Aorta de Coelho - $\alpha_{1A} > \alpha_{1B}$				
Prazosina ^a	9,05	1,02	[0,95-1,10]	> 20
LASSBio 772	7,85 ^b	14,12	—	18
Aorta de Rato - α_{1D}				
Prazosina	9,77	0,17	[9,65-9,88]	3
BMY7378	8,22 ^c	6,025	-	-
LASSBio 772	10,86 ^d	0,014	[10,33-11,39]	10
LASSBio 772B	10,70 ^d	0,020	[10,52-10,88]	3
Próstata humana - α_{1A}				
LASSBio 772	9.3/0.5	-	2	
Estudos de “binding”	IC_{50}	K_i (nM)	[95% C. I.]	<i>N</i>
Glândula salivar rato - α_{1A}				
LASSBio 772	0,26	0,14	—	2
Fígado de coelho - α_{1A}				
LASSBio 772	4,9		4,00-5,00	3
LASSBio 772B	23,9		19,00-29,00	3
Fígado de rato - α_{1B}				
LASSBio 772	450,00	-	[140-1380]	3
LASSBio 772B	130,00	-	[100-180]	3

a) Literatura (Yamagishi *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 315, 73-79.1996); b) pK_B aparente, $n = 18$; c) Literatura (Carroll *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1119-1121, 2001); d) $P < 0,05$ in relação à prazosina

É relevante destacar a simplicidade estrutural de LASSBio 772, o qual não possui centro assimétrico e, portanto, é considerada uma substância pura, isenta de problemas com segurança pertinente à administração clínica e complicações na síntese e, principalmente, de purificação associadas às

substâncias quirais como a tamsulosina e outras moléculas anteriormente disponíveis. Adicionalmente, LASSBio 772 mostrou-se seletivo para os adrenorreceptores α_{1A}/α_{1D} , cujos índices de seletividade tanto para o subtipo α_{1B} quanto para os receptores β_2 , H_1 e muscarínicos colinérgicos, de no mínimo mil
5 vezes, confere a este agente uma janela terapêutica recomendada para sua utilização clínica, isentando-o de possíveis efeitos colaterais associados a estes outros receptores transmembrânicos acoplados à proteína-G.

Animais e medidas hemodinâmicas:

10 Os experimentos foram realizados com coelhos machos pesando 3kg, provenientes do CECAL (Centro de Criação de Animais de Laboratório) da Fundação Oswaldo Cruz. Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg) pela veia marginal da orelha, a manutenção da anestesia foi obtida com doses suplementares de 5 mg/kg por via intravenosa (i.v.) quando
15 necessário. Os ratos foram traqueostomizados, entubados com cânula de polietileno e imobilizados com brometo de pancurônio (1mg/kg, i.v.), com doses suplementares de 0.2 mg/kg por cada hora de experimento e ventilados artificialmente com ventilador mecânico (Rodent ventilator 7025, Ugo Basile) com um volume de 10 ml/kg e frequência de 40 a 50 incursões/min. A veia
20 femoral direita foi cateterizada para administração das drogas.

A pressão arterial foi monitorada através de cateter colocado na aorta abdominal via artéria femoral direita, e conectado a um transdutor de quartzo Hewlett Packard (1290 A), o qual foi conectado a um processador e registrador de pressão arterial Hewlett Packard (sistema 7754 com amplificador 8805 B).

25 As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas diretamente dos registros e a pressão arterial média (PAM) foi calculada pela soma da PAD com um terço da pressão diferencial [PAM = PAD + (PAS–PAD/3)]. A frequência cardíaca foi determinada pela contagem de ondas de pressão, visualizadas com um aumento da velocidade do papel do registrador.

30 O débito cardíaco (DC) foi monitorado utilizando-se uma sonda eletromagnética, conectada a um fluxômetro Skalar modelo MDL 1401. Após

toracotomia esquerda, entre a segunda e terceira costelas, foi feita uma incisão no pericárdio e o coração foi exposto para possibilitar a visualização e dissecação da aorta ascendente para instalação da sonda eletromagnética. A resistência vascular sistêmica (RVS) foi calculada como quociente da pressão arterial média pelo débito cardíaco, multiplicado por um fator de conversão 80 (RVS= PAM/DC x 80) e expresso em dyn/seg/cm⁻⁵.

Após a finalização dos procedimentos anestésico-cirúrgicos, permitiu-se um período de 15 minutos para estabilização dos parâmetros hemodinâmicos. Antes de qualquer manipulação farmacológica foram obtidas as medidas de pressão arterial média, frequência cardíaca e débito cardíaco. Estes valores foram considerados valores hemodinâmicos basais.

Curva dose-resposta dos efeitos vasopressores de fenilefrina:

Após os procedimentos cirúrgicos e estabilização dos parâmetros hemodinâmicos, foram realizadas curvas dose-resposta dos efeitos pressóricos da fenilefrina (0.1 –100 µg/kg, i.v.), denominadas curvas de controle.

Estudos dos efeitos inibitórios de LASSBio 772B nos efeitos vasopressores da fenilefrina:

Após a curva controle de fenilefrina os animais foram tratados com LASSBio 772B nas doses de (1-100 µg/kg, i.v.). Em seguida, foi realizada uma nova curva dose-resposta de fenilefrina (0.1 –100 µg/kg, i.v.).

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) Os efeitos da administração de LASSBio 772 com relação aos valores basais foram analisados através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. Quando uma diferença estatística significativa era encontrada no teste ANOVA, o teste Newman-Keuls foi utilizado para localizar as diferenças. O teste t pareado foi utilizado para analisar os efeitos pressóricos da fenilefrina antes e depois do tratamento com LASSBio 772B.

Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas significativas. Todos os cálculos foram feitos no computador, utilizando-se o programa estatístico InStat - 2.0.

Efeitos da administração de LASSBio 772 na pressão arterial:

5 A administração de doses crescentes de LASSBio 772 (1-100 $\mu\text{g/kg}$, i.v.) induziu uma resposta hipotensora significativa a partir da dose de 3 $\mu\text{g/kg}$, quando comparados com os valores basais. Na maior dose administrada (100 $\mu\text{g/kg}$, i.v.), os valores da PAM que antes eram de 90 ± 4 mmHg; da PAD 80 ± 4 mmHg e PAS 110 ± 4 mmHg, foram reduzidos, em cerca de apenas 10%, para
10 79 ± 4 mmHg, 71 ± 4 mmHg e 94 ± 7 mmHg ($n=5$, $p < 0,05$) respectivamente.

Efeitos inibitórios de LASSBio 772 nos efeitos vasopressores da fenilefrina:

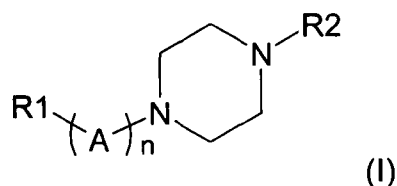
A administração de doses crescentes de fenilefrina (0.1- 100 $\mu\text{g/kg}$, i.v.)
15 induziu aumentos de PAM e RVS, alcançando valores máximos na dose de 100 $\mu\text{g/kg}$. Após a administração de LASSBio 772, os efeitos produzidos pela fenilefrina foram bloqueados de forma significativa quando comparados com a curva controle. Os aumentos da PAM e RVS que eram de 34 ± 3 % e 136 ± 8 %, respectivamente, na presença de LASSBio 772B passou para 9 ± 4 % e 15
20 ± 5 %, respectivamente ($n=5$, $p < 0,05$) (Figura 2). A queda do DC de 44 ± 3 % induzida pela fenilefrina, foi reduzida para 7 ± 2 % ($n=5$ $p < 0,05$).

Tais resultados indicam que o composto LASSBio 772 sozinho reduziu discretamente a pressão arterial média (10%) e preveniu o efeito hipertensor da fenilefrina, sem contudo causar hipotensão clinicamente significativa.

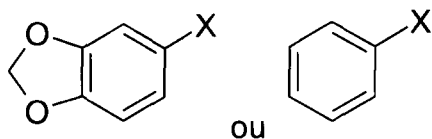
Reivindicações

USO DE ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS N-FENILPIPERAZÍNICOS,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E
PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO.

1. Uso, como antagonista α -adrenérgico seletivo para os subtipos α_{1A} e/ou α_{1D} , de um composto caracterizado por possuir estrutura conforme fórmula (I):



onde:



R1 corresponde a

ou ;

X corresponde a metileno, oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

A corresponde a CH_2 ou $\text{CH}(\text{CH}_3)$;

n representa um número inteiro entre 0 e 4;

R2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila; furil, tiofenil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, tiazolil, quinazolil, isoquinolil ou Fenil-**W**;

onde **W** é hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano,

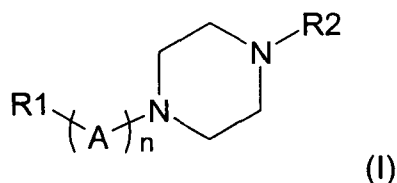
meta-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro,

ou seus sais, solvatos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis.

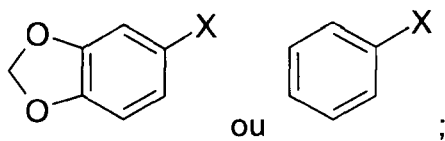
2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do referido composto ser escolhido do grupo que compreende 1-(2-1,3-Benzodioxol-5-il-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina e 4-Fenetil-1-(2-metóxi-fenil)-piperazina.

3. Uso, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de ser utilizado na fabricação de um medicamento para tratar e/ou prevenir os sintomas do trato urinário inferior (STUI) em mamíferos.

4. Composição farmacêutica para o tratamento e/ou prevenção de sintomas do trato urinário inferior (STUI) em mamíferos caracterizada por compreender um veículo, diluente e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável e pelo menos um composto de fórmula (I):



onde:



R1 corresponde a

ou ;

X corresponde a metileno, oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

A corresponde a CH₂ ou CH(CH₃);

n representa um número inteiro entre 0 e 4;

R2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila; furil, tiofenil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, tiazolil, quinazolil, isoquinolil ou Fenil-**W**;

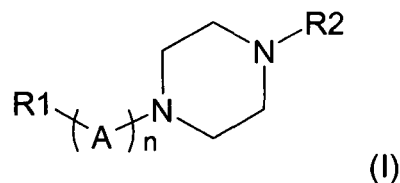
onde **W** é hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro,

ou seus sais, solvatos ou derivados farmacêuticamente aceitáveis.

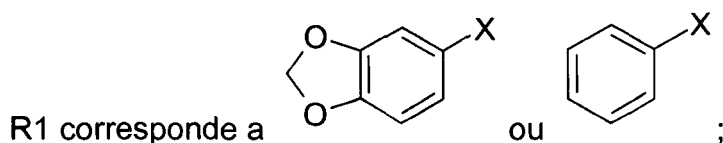
5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo composto de fórmula (I) ser escolhido do grupo que compreende 1-(2-1,3-Benzodioxol-5-il-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazina e 4-Fenetil-1-(2-metóxi-fenil)-piperazina.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato referido sintoma do trato urinário inferior compreender a hiperplasia benigna da próstata.

7. Processo de produção de compostos de fórmula (I)



onde:



X corresponde a metileno, oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

A corresponde a CH_2 ou $\text{CH}(\text{CH}_3)$;

n representa um número inteiro entre 0 e 4;

R2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila; furil, tiofenil, piridinil, pirimidinil, pirrolil, tiazolil, quinazolil, isoquinolil ou Fenil-**W**;

onde **W** é hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-clicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-ariloxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-clicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-ariloxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-clicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-ariloxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro,

ou seus sais, solvatos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis;

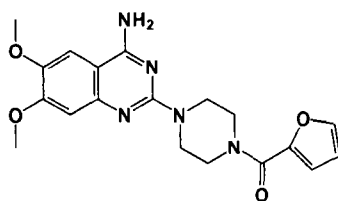
caracterizado por compreender pelo menos uma etapa de isomerização, ozonólise ou amino-mercuração.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender uma etapa de redução de um álcool gerado em uma etapa de ozonólise.

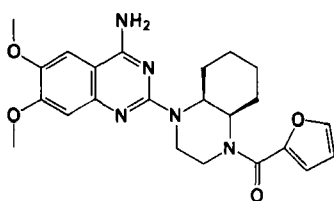
9. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por compreender adicionalmente, pelo menos uma das etapas listadas abaixo:

- o-alquilação/redução;
- condensação de Knoevenagel ou Doebner;
- homologação via reação de Pinner;
- aminação redutiva com aldeídos;
- reação de Bayer-Villiger ou oxidação de Dakin;

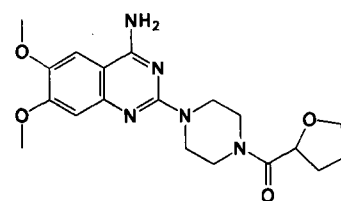
- condensação de cloreto de mesila/tosila;
- substituição nucleofílica bimolecular com fenilpiperazinas substituídas
- redução com borohidreto;
- redução com boridreto e metais de transição complexantes;
- redução com hidreto de lítio e alumínio.



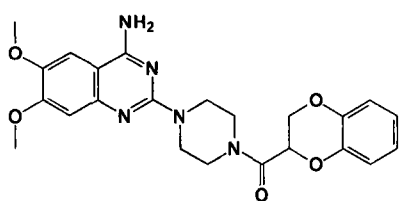
Prazosina



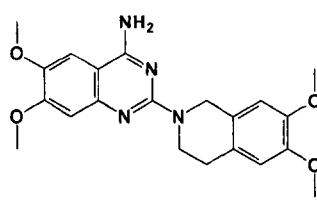
Ciclazosina



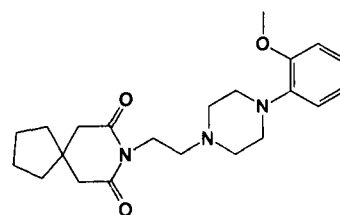
Terazosina



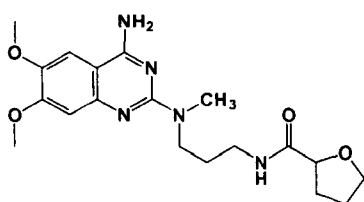
Doxazosina



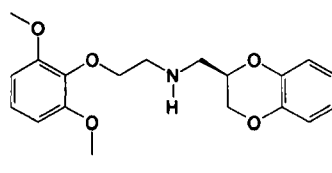
Abanoquila



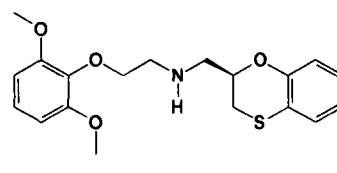
BMY-7378



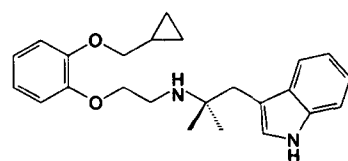
Alfuzosina



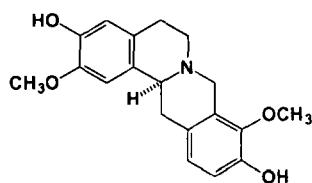
WB-4101



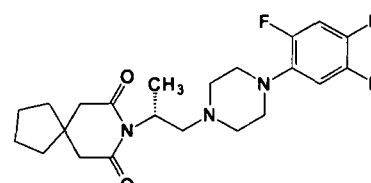
Benzoxatiana



RS-17053

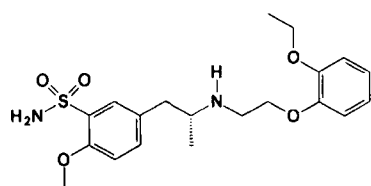


Discretamina

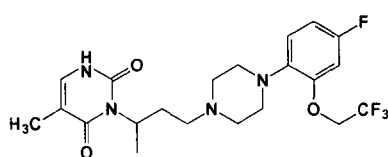


SNAP-8719

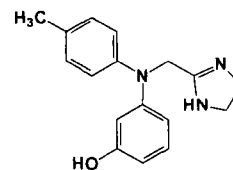
Figura 1



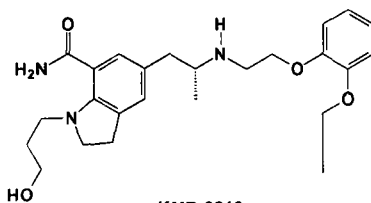
Tamsulosina



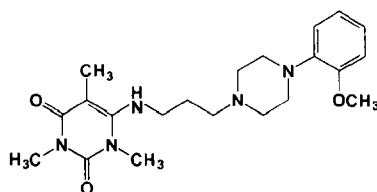
RS-100,975



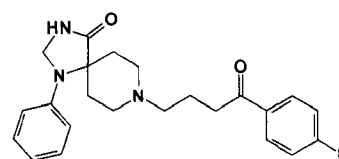
Fentolamina



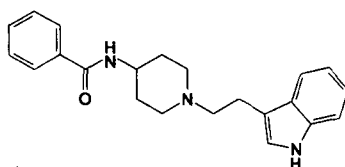
KMD-3213



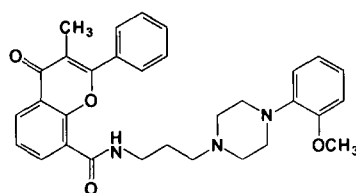
5-Metilulopidil



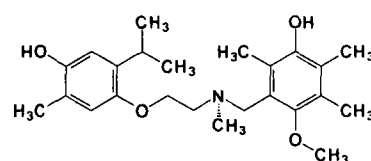
Espiperona



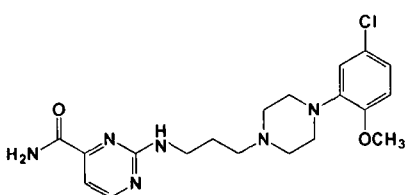
Indoramim



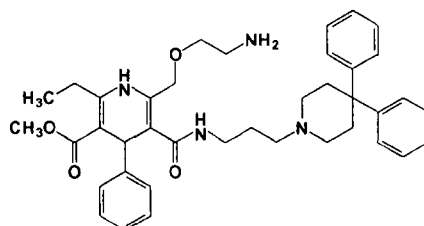
REC-15/2739



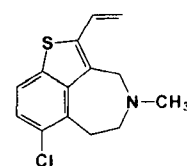
JHT-601



SL-89.0591



SNAP-5399



SKF104856

Figura 2

Resumo

5 USO DE ANTAGONISTAS α -ADRENÉRGICOS N-FENILPIPERAZÍNICOS,
 COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E
 PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO.

10 São descritos antagonistas α -adrenérgicos fenilpiperazínicos
 correspondentes a fórmula (I), que atuam seletivamente para os subtipos
 α_{1A}/α_{1D} , onde seu índice de seletividade frente ao subtipo α_{1B} é de, no mínimo,
 1700 para o subtipo α_{1A} e 10000 para o subtipo α_{1D} , sendo portanto úteis para
 o tratamento de sintomas do trato urinário inferior, incluindo o tratamento de
 hiperplasia benigna da próstata em mamíferos, preferencialmente humanos;
 são também descritas composições farmacêuticas contendo os referidos
 compostos e processos para sua preparação.

15

